

Synthesewege zum „Homobenzoisochinuclidin“

(6,7-Benzo-2-azabicyclo [3.2.2] nonen)

Untersuchungen an Benzoisochinuclidinen und „Homobenzoisochinuclidinen“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.



vorgelegt von
Ulrich Quast
aus Freiburg

1980


Synthesewege zum „Homobenzoisochinuclidin“

(6,7-Benzo-2-azabicyclo [3.2.2] nonen)

Untersuchungen an Benzoisochinuclidinen und „Homobenzoisochinuclidinen“

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.



vorgelegt von
Ulrich Quast
aus Freiburg

1980

Dekan:	Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit:	Professor Dr.W.Schneider
Referent:	Professor Dr.W.Schneider
Korreferent:	Dozent Dr.W.Hänsel

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

19.06.80



Ich möchte an dieser Stelle ganz besonders herzlich meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die anregende und in keiner Weise einengende Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit danken.

Weiter danke ich

Herrn Dozenten Dr. Wolfram Hänsel

für sein Interesse an dieser Arbeit und
viele kritische und hilfreiche Diskussionen.

Mein Dank gilt ferner folgenden Herren:

● Herrn V. Brecht für die Aufnahme von IR-Spektren und Gaschromatogrammen

● Herrn H. Pfeiffer für die Durchführung der Elementaranalysen

● meinem Vater, Herrn Hans E. F. Quast für die Anfertigung einiger schwieriger Zeichnungen

● Herrn E. Raupp für die Bereitstellung von Hardware und Software zur EDV-Berechnung von Summenformeln und Erstellung des Autorenregisters.

Dem Fachinformationszentrum Chemie der Internationalen Dokumentationsgesellschaft für Chemie m. b. H (IDC) in Frankfurt/M. danke ich für die Durchführung von EDV-Recherchen.

Inhaltsverzeichnis

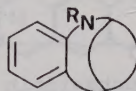
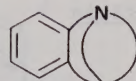
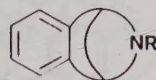
	Seite
A. Einleitung: Benzanellierte Azabicyclen	1
1. Natürliche Vorbilder	1
2. Vom Morphin zum Benzomorphan	4
3. Benzomorphan wird abgewandelt	7
4. Das Benzoisochinuclidin-System und das "Homobenzoisochinuclidin"-System	19
B. Problemstellung	24
C. Allgemeiner Teil	25
1. Übersicht über die Zugangswege zum "Homobenzoisochinuclidin"-System	25
2. Zugang auf dem "Tetralin-Weg" (Weg B-A)	33
3. Zugang durch Ringerweiterung des Benzo- isochinuclidin-Systems (Weg B-D-C)	45
4. Zugang auf dem "Bicycloketon-Weg" (Weg F-E) ..	90
5. Zugang durch Cycloadditionen (Weg H-C)	95
6. Umsetzungen mit dem Lactam <u>10</u>	104
7. Beurteilung der chemischen und spektralen Daten der in den Kapiteln C 2 - C 6 beschrie- benen Lactame im Vergleich zu Literaturdaten .	121
8. Betrachtungen zur Stabilität von α -Carbinol- aminen des Benzoisochinuclidin-Systems, Untersuchungen an Imoniumsalzen und von Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen	128
D. Zusammenfassung	154
E. Experimenteller Teil	157
Autorenregister	194

A. Einleitung

Benzanellierte Azabicyclen

Kapitel A 1 Natürliche Vorbilder

Beim Durchsuchen der Literatur nach Alkaloiden mit bicyclischen (Teil-)Strukturen, deren Brücken mindestens ein Atom enthalten (also nicht als "kondensierte Systeme" zu bezeichnen sind) und die direkt mit einem Phenylring anelliert sind, werden nur wenige Beispiele gefunden und im folgenden vorgestellt.



Drei Untergruppen der Papaveraceen-Alkaloide ¹⁾ besitzen das gesuchte Strukturmerkmal, darunter das 1805 von F.W. SERTÜNER isolierte starke Analgeticum Morphin.

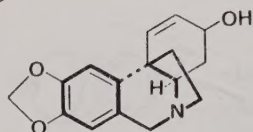
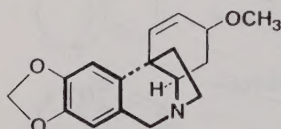
PAPAVERACEEN-ALKALOIDE

Morphin-Gruppe <u>Morphin</u>	Pavin-Gruppe <u>Argemonin</u> Isopavin-Gruppe <u>Amurensin</u>
---	--

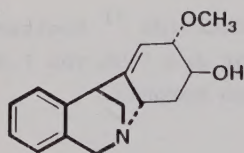
1) F.ŠANTAVÝ in: R.H.F.MANSKE Ed., The Alkaloids Vol.12, S.364 ff, Academic Press, New York (1970)

AMARYLLIDACEEN-
ALKALOIDE

(A)

CrininBuphanidrin

(B)

Montanin

Ein 3,4-Benzo-1-azabicyclo[3.2.1]-octen-Gerüst enthalten die Amaryllidaceen-Alkaloide des 5-10b-Ethano-phenantridin-Typs (A)²⁾ und des 5-11-Methano-morphantridin-Typs (B)³⁾.

Interessanterweise zeigen einige Vertreter dieser Alkaloide analgetische Eigenschaften, aber auch eine sehr hohe Toxizität, die eine Anwendung als Arzneimittel ausschließt^{2a)}.

Analgetische Aktivität und
Toxizität (mg/Kg)

	ED ₅₀	LD ₅₀
<u>Crinin</u>	29,4	?
<u>Buphanidrin</u>	6,2	8,9
Morphin	1,2	575
Codein	7,5	270

Manche Pflanzen bilden Alkaloide mit Benzomorphanstruktur, die sich hinsichtlich ihrer sterischen Anordnung von der entsprechenden Teilstruktur des Morphins spiegelbildlich unterscheidet. Aus Sinomenin konnte beispielsweise partial-synthetisch (+)-Morphin hergestellt werden, das im Gegensatz zum natürlichen (-)-Morphin keine analgetische Wirkung besitzt^{4b,6)}.

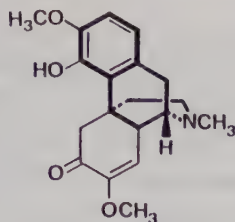
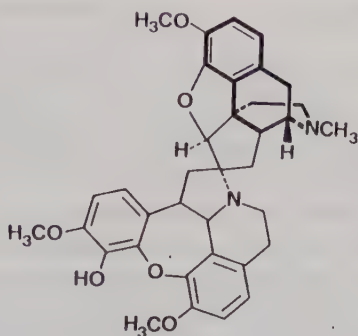
2a) W.C.WILDMAN in: R.H.F.MANSKE Ed., The Alkaloids Vol.6, S.355 ff, Academic Press, New York (1960)

2b) W.C.WILDMAN, ibid. Vol.11, S.352 ff (1968)

3) W.C.WILDMAN, ibid. Vol.11, S.375 ff (1968)

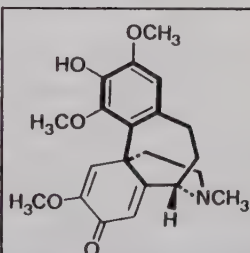
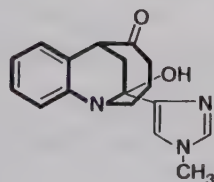
4a) H.L.HOLMES, ibid. Vol.2, S.219 ff (1952)

4b) K.GOTO, Sinomenine, Kitasato Institute, Tokyo (1964)

Sinomenin 4)Cancentrin 5)

Ein homologes Ringgerüst enthalten die Homomorphinanandienone der Phenethylisochinolin-Alkaloide (Androcymbin) 7).

Ein Beispiel für ein 7,8-Benzo-1-azabicyclo[4.2.2]decen ist das keiner Gruppe zuzuordnende Longistrobin 8).

AndrocymbinLongistrobin

5) R.RODRIGO in: R.H.F.MANSKE Ed., The Alkaloids Vol.14, S.407 ff, Academic Press, New York (1973)

6) V.LEUTNER, Arzneim.Forsch. 10, 505 (1960)

7) T.KAMETANI und M.KOIZUMI in: R.H.F.MANSKE Ed., The Alkaloids Vol.14, S.265 ff, Academic Press, New York (1973)

8) R.H.F.MANSKE, ibid. Vol.14, S.540 (1973)

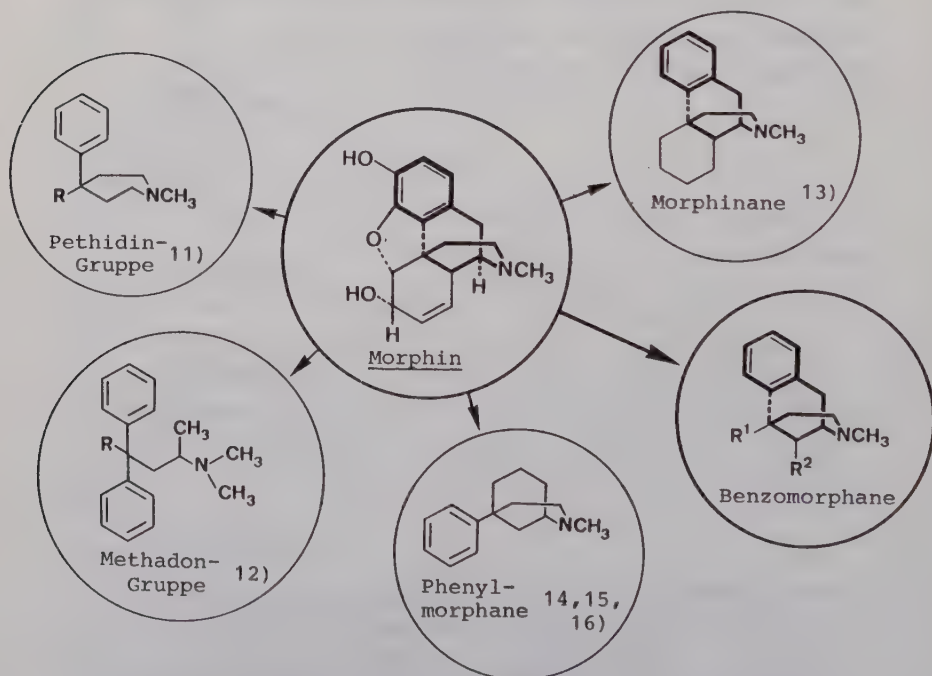
Kapitel A 2

Vom Morphin zum Benzomorphan

Von den in Kapitel A 1 genannten Alkaloiden hat lediglich das Morphin Bedeutung als Arzneimittel erlangt. Nachdem 1923 durch ROBINSON und GULLAND ⁹⁾ die Struktur ermittelt war, wurden einerseits chemische Abwandlungen des Morphins durchgeführt, andererseits neue Verbindungen mit Teilstrukturen synthetisiert in der Hoffnung, wirksamere aber auch möglichst nebenwirkungsfreie Analgetika zu finden ¹⁰⁾.

Als gravierendste Nachteile des Morphins sind die Atemdepression und die suchterregende Eigenschaft zu nennen.

Die Entwicklung führte neben der Synthese von Morphinderivaten zu fünf weiteren Gruppen, von denen zwei das benzaniellierte bicyclische Ringsystem des Morphins enthalten.



Im Zusammenhang mit den Synthesen der Pethidin- und Methadon-Gruppe wurde versucht, eine Beziehung zwischen Struktur und analgetischer Wirkung zu finden. So hat SCHAU-MANN ^{11a,17)} eine Liste von Strukturmerkmalen aufgestellt, die die "analgetische Grundstruktur" starker Analgetika enthält.

"Analgetische Grundstruktur"

- ein basisches tertiäres Stickstoffatom
- ein "Zentralatom" (quart. C bzw. tert. N)
- ein aromatischer Rest am "Zentralatom"
- eine Kette von zwei C-Atomen zwischen dem tertiären N-Atom und dem "Zentralatom"

Zusätzlich wurde bei allen Analgetika, die Asymmetriezentren besitzen, eine stark ausgeprägte Wirkungsspezifität der Diastereomeren und der Enantiomeren erkannt (Morphin, Methadon, Morphinane) ¹⁸⁾.

-
- 9) R.ROBINSON und J.M.GULLAND, J.Chem.Soc.(London) 1923, 980
 - 10) K.SCHMITT und H.ALPERMANN in: G.EHRHARDT und H.RÜSCHIG Eds., Arzneimittel Band 1, S.69 ff, Verlag Chemie, Weinheim (1972)
 - 11a) O.EISLEB und O.SCHAUMANN, Dtsch.Med.Wschr. 65, 967 (1939)
 - 11b) O.EISLEB, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 74, 1433 (1941)
 - 12) G.EHRHARDT, M.BOCKMÜHL und O.SCHAUMANN, Justus Liebigs Ann.Chem. 561, 52 (1949)
 - 13a) R.GREWE, Naturwissenschaften 33, 333 (1946)
 - 13b) R.GREWE und A.MONDON, Chem.Ber. 81, 279 (1948)
 - 14) E.L.MAY und M.TAKEDA, J.Med.Chem. 13, 805 (1970)
 - 15) M.E.ROGERS und E.L.MAY, J.Med.Chem. 17, 1328 (1974)
 - 16) T.G.COCHRAN, J.Med.Chem. 17, 987 (1974)
 - 17a) O.SCHAUMANN, Pharmazie 4, 364 (1949)
 - 17b) O.SCHAUMANN, Angew.Chem. 66, 765 (1954)
 - 18) L.B.MELLET und L.A.WOODS in: E.JUCKER Ed., Progr. in Drug Res. 5, S.154, Birkhäuser Verlag, Basel (1963)
 - 19) P.A.J.JANSEN, C.J.E.NIEMEGEERS und J.G.H.DONY, Arzneim.Forsch. 13, 502 (1963)
 - 20) J.POHL, Z.Exp.Pathol.Ther. 17, 370 (1915)
 - 21) I.JURNA in: W.FORTH, D.HENSCHLER und W.RUMMEL Eds., Pharmakologie und Toxikologie, S. 419, B.I.Verlag, Zürich (1975)

Die Liste der "analgetischen Grundstruktur" war zweifellos wertvoll zur gezielten Synthese weiterer Analgetika. Immer wieder wurden jedoch Ausnahmefälle dieser Regel gefunden, deren Strukturen zum Teil eine hervorragende analgetische Aktivität entfalten (z.B. Fentanyl¹⁹⁾).

1915 wurde beim N-Allyl-norcodein eine der gewohnten Wirkung entgegengesetzte festgestellt²⁰⁾. Erst nach 1950 fanden Derivate des Morphins und der Morphinane mit einem Allylrest statt des Methylrestes am Stickstoff als Morphin-Antagonisten Eingang in die Therapie. Dieser Antagonismus erstreckt sich, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, auf alle Wirkungen des Morphins und seiner verwandten Analgetika (vermutlich mit Ausnahme der antitussiven Wirkung)²¹⁾.

(Übersichten über Antagonisten: 22)

Es zeigte sich, daß die meisten dieser Antagonisten auch agonistische Eigenschaften aufweisen. So besitzt das N-Allyl-normorphin selbst analgetische Potenz; die von ihm aufgehobene (durch Morphin hervorgerufene) Atemdepression kehrt mit höherer Dosierung zurück. Die Verwendung von N-Allyl-normorphin (Nalorphin) als Schmerzmittel scheiterte jedoch letztlich an halluzinogenen und psychotomimetischen Nebenwirkungen.

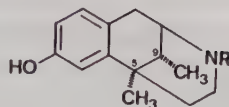
Dennoch blieb die Suche nach Antagonisten mit agonistischer Wirkkomponente ("mixed agonists/antagonists") interessant, die als Schmerzmittel

- in der Wirkstärke mit Morphin vergleichbar sein sollten,
 - möglichst keine Atemdepression zeigen,
 - keinen psychotropen Einfluß aufweisen
- und ● nicht zur Sucht führen sollten.

Die Hoffnung auf dieses Ideal ist bis heute unerfüllt geblieben, Benzomorphone jedoch sind ihm etwas näher gekommen.

Kapitel A 3 Benzomorphan wird abgewandelt

Benzomorphan²³⁾ mit den als Arzneimittel verwendeten Beispielen Pentazocin und Phenazocin nehmen unter den morphinähnlichen Analgetika (Morphiaten) eine Sonderstellung ein:



R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Phenazocin
PRINADOL®

R = $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Pentazocin
FORTRAL® TALWIN®

R = $\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$
Cyclazocin

● Sie besitzen das weitestgehend reduzierte benzenellierte bicyclische Grundgerüst des Morphins.

● Wie bei den Morphinanen, die auch bei der nicht dem Morphin entsprechenden trans-Ringverknüpfung der Ringe B und C (Isomorphinane) analgetische

Wirkung zeigen, ist auch bei den Benzomorphanen die Konfiguration an C-5 und C-9 nicht für die Wirksamkeit ausschlaggebend. Neben der α -Form, bei der die Methylgruppen an C-5 und C-9 cis-ständig angeordnet sind (Pentazocin, Phenazocin), findet man unter den β -Diastereomeren (trans-Anordnung) meist noch stärkere Analgetika. Im Gegensatz zu den anderen Morphiaten mit Asymmetriezentren jedoch ist bei den Benzomorphanen die Wirkungsspezifität der jeweiligen Enantiomeren nicht sehr stark ausgeprägt. Von den optischen Antipoden der β -Form ist im allgemeinen das (-)-Enantiomere das analgetisch wirksamere, aber auch das (+)-Enantiomere besitzt bemerkenswerte Aktivität²⁴⁾. Diese Be-

22a) S. ARCHER und L. S. HARRIS in: E. JUCKER Ed., Progr. in Drug Res. 8, S. 261 ff, Birkhäuser Verlag, Basel (1965)

22b) S. ARCHER und W. F. MICHNE, *ibid.* 20, S. 45 ff (1976)

23a) E. L. MAY und J. G. MURPHY, J. Org. Chem. 20, 257 (1955)

23b) E. L. MAY, *ibid.* 21, 899 (1956)

23c) E. L. MAY und E. M. FRY, *ibid.* 22, 1366 (1957)

23d) N. B. EDDY, J. G. MURPHY und E. L. MAY, *ibid.* 22, 1370 (1957)

23e) E. L. MAY und N. B. EDDY, *ibid.* 24, 294 u. 1435 (1959)

23f) J. G. MURPHY, J. H. AGER und E. L. MAY, *ibid.* 25, 1386 (1960)

24) J. H. AGER, S. E. FULLERTON und E. L. MAY, J. Med. Chem. 6, 322 (1963)

schreibung wird bei zusätzlicher Betrachtung der antagonistischen Wirkkomponente und bei Änderung der Substitution an C-5, C-9 und N zu komplex, als daß sie sich hier in wenige Worte fassen ließe (siehe dazu ²⁵⁾).

● Innerhalb der Benzomorphanreihe ruft eine Substitution am Stickstoff, die in der Morphin- und Morphinanreihe zu Substanzen mit hauptsächlich antagonistischer Wirkung führt (z.B. Dimethylallyl, Cyclopropylmethyl), antagonistische und agonistische Teilwirkungen hervor, sodaß diese Verbindungen dem Ideal eines "mixed agonist/antagonist" (vergl. Seite 6) beträchtlich nahe kommen. Beispielsweise weist Pentazocin annähernd die gleiche analgetische Wirkstärke auf wie Morphin, der atemdepressive Nebeneffekt ist ein wenig vermindert. Die Suchtbildungskapazität ("addiction liability") hingegen ist beim Pentazocin äußerst gering. Psychotomimetische Nebenwirkungen treten nur in hoher Dosierung auf.

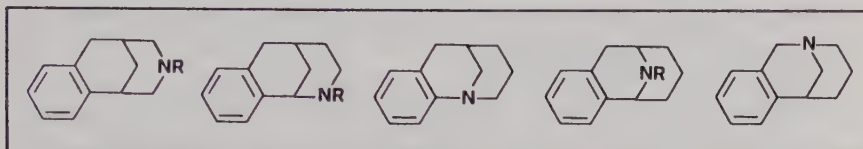
Die Benzomorphone waren und sind wegen der beschriebenen Sonderstellung unter den Morphiaten besonders geeignet, durch Modifikation sowohl der Substitution als auch des Grundgerüsts ²⁶⁾ zur Entwicklung besserer Analgetika beizutragen. Dabei ist die Einhaltung der "analgiophoren Grundstruktur" (s. Seite 5) nicht unbedingt erforderlich gewesen, wurden doch manche analgetisch wirksame Ausnahmen gefunden.

25) E.SCHRÖDER, C.RUFER und R.SCHMIECHEN, Arzneimittellchemie Band 1, S. 174 f, Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

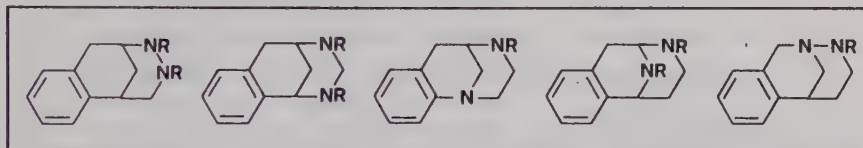
26) Review: D.C.PALMER und M.J.STRAUSS, Chem.Rev. 77, 1 (1977)

Modifikationen der Grundstruktur können auf verschiedene Arten durchgeführt werden:

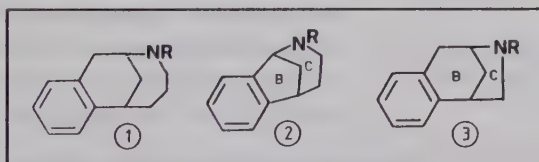
● Die Position des Stickstoffatoms wird verändert. Ein Typ dieser Isobenzomorphane ist in unserer Arbeitsgruppe von SAUERBIER bearbeitet worden ²⁷⁾.



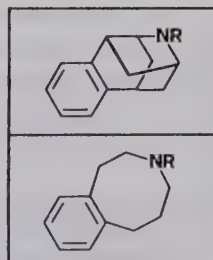
● Die -für die analgetische Wirkung allerdings ungünstige- Einführung eines zweiten Stickstoffatoms führt zu den verschiedenen Azabenzomorphanen ²⁸⁾.



● Der dem Benzomorphan zugrundeliegende [3.3.1]-Bicyclus kann in andere Bicyclen umgewandelt werden. Man erhält beispielsweise das ringerweiterte Homobenzomorphan (1) oder die im Ring B oder C verengten B- bzw. C-Norbenzomorphane (2) und (3).



● Durch Einfügen einer weiteren Brücke in das Benzomorphan ist der Übergang auf tricyclische Systeme möglich.

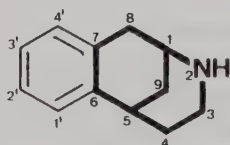


● Beim Entfernen der Methanobrücke dagegen erhält man einen benzanellierten Monocyclus.

● Schließlich können die genannten Arten der Modifikation kombiniert werden und gestatten so die Synthese einer unerschöpflichen Zahl an Verbindungen.

Zur Nomenklatur von Benzomorphan und daraus abgeleiteten Verbindungen

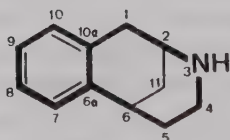
Für Benzomorphan und Verbindungen ähnlicher Struktur sind prinzipiell zwei Arten der Nomenklatur möglich:



6,7-Benzomorphan

6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.3.1]nonen

● Die Struktur wird als benz-anellierter Azabicyclus angesehen, wobei zur Bezeichnung des letzteren auch Trivialnamen angewandt werden (z.B. "Morphan" = 2-Azabicyclo[3.3.1]nonan). Die Kranzbezeichnung beginnt dabei an dem zum Stickstoff nächstgelegenen Brückenkopf.



2,6-Methano-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzazocin

● Das Grundgerüst bildet ein überbrücktes ortho-anelliertes System. Dieses wird, sofern kein Trivialname vorhanden ist, nach dem HANTZSCH-WIDMANN-PATTERSON-System bezeichnet. Die Bezeichnung erfolgt dann nach den Regeln für kondensierte Verbindungen.

Bei den gewöhnlichen Benzomorphanen wird in der Literatur meistens die erste Nomenklaturart gewählt; von ihnen abgeleitete Verbindungen (Isobenzomorphone, Homobenzomorphone u.s.w.) werden allgemein nach der zweiten Art benannt.

27) R.SAUERBIER, Dissertation, Freiburg (1979)

28) Review: T.KAMETANI, K.KIGASAWA, M.HIIRAGI und K.MAKISAKA, *Heterocycles* 2, 349 (1974)

Die folgenden Seiten zeigen Beispiele für Benzomorphane und analoge Substanzen mit analgetischer und/oder morphinantagonistischer Wirkung. Dabei wird deutlich werden, daß mit zunehmender Zahl an Verbindungen mehr und mehr die bei den Morphiaten aufgestellten Regeln über Struktur-Wirkungs-Beziehungen (s. Seite 5) versagen.

Es sind, nachdem schon 1954 von BECKET und CASY ²⁹⁾ ein Modell des Morphin-Rezeptors vorgeschlagen worden war, daher immer wieder stereochemische Kriterien zur Wirkungsbeurteilung bevorzugt worden.

So wurden beispielsweise eine bestimmte räumliche Anordnung des Stickstoffs ^{30,31,32,33)}, des Protons am Stickstoffkation ¹⁶⁾ oder des freien Elektronenpaares ^{33,34)} zum Aromaten gefordert.

Doch auch heute ist eine zuverlässige Vorhersage der analgetischen Wirksamkeit nicht möglich.

-
- 29) A.H.BECKET und A.F.CASY, J.Pharm.Pharmacol. 6, 986 (1954)
30) T.KOMETANI und S.SHIOTANI, J.Med.Chem. 21, 1105 (1978)
31) R.L.CLARKE, A.J.GAMBINO und S.J.DAUM, ibid. 17, 1040 (1974)
32) K.E.OPHEIM und B.M.COX, ibid. 19, 857 (1976)
33) S.SHIOTANI, T.KOMETANI, Y.IITAKA und A.ITAI, ibid. 21, 153 (1978)
34) B.BELLEAU, T.CONWAY, F.R.AHMED und A.D.HARDY, ibid. 17, 907 (1974)

Zur Beschriftung der Verbindungen auf den Seiten 13 - 17

Die Wirksamkeit der aufgeführten Substanzen wird, sofern bekannt, als Verhältnis zur Wirksamkeit bekannter Verbindungen (Morphin, Codein, Nalorphin) im gleichen Versuch angegeben. Dabei konnten nicht immer die unterschiedlichen Maßeinheiten der jeweiligen Autoren (ED_{50} in mg/Kg oder mmol/Kg) umgerechnet werden.

Die Art des Tierversuchs ^{10,35)} und des Versuchstiers werden folgendermaßen bezeichnet:

- (a) Heizplatte, Maus
- (b) Schwanzdruckschmerz, Maus
- (c) Brennstrahl, Ratte
- (d) Streckreaktion auf AcOH, Maus
- (e) "Phenylchinon-writhing", Maus
- (f) in der zitierten Literatur sind keine Angaben vorhanden

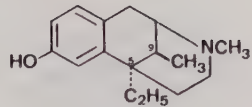
Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß manche der beschriebenen Substanzen lediglich in einem Test Wirkung zeigten, in einem anderen jedoch nicht. Außerdem ist bekannt, daß alle derartigen Tierversuche keinen unmittelbaren Schluß auf tatsächliche Analgesie zulassen ³⁵⁾.

35) siehe 21) S. 412 - 414

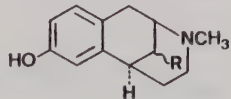
Benzomorphone

Neben den Alkylresten am Stickstoff ³⁶⁾ sind auch die Substituenten an C-5 und C-9 ²⁴⁾ vielfältig variiert worden. Dabei wurden für die α - und β -Isomeren als auch für die jeweiligen Enantiomeren die pharmakologischen Daten ermittelt ³⁷⁾. Verbindung ④ ist ein Beispiel mit besonders starker analgetischer Wirkung ³⁸⁾. Bei fehlender Substitution an C-5 ist das Prinzip des quartären Kohlenstoffs (Zentralatoms) verletzt. Dennoch findet man Substanzen mit beachtlicher Aktivität ^{39,40)}. Dabei weisen ⑥ und ⑦ neben der agonistischen eine deutliche Morphin-antagonistische Wirkkomponente auf, obwohl der Stickstoff methylysubstituiert vorliegt.

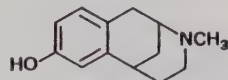
Innerhalb der C-5-unsubstituierten Reihe schwächt selbst das Fehlen der phenolischen Hydroxylgruppe den Analgesieeffekt nicht wesentlich ab ^{41,42)} (Verb. ⑧ ⑨ ⑩). Erstaunlicherweise führt ein weiterer Verstoß gegen die Regeln der "analgetischen Struktur", ein sekundärer Stickstoff in ⑩ sogar zu einer Aktivitätssteigerung gegenüber ⑨.



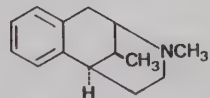
④ 40x Morphin (a)



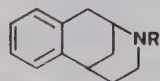
- ⑤ R = α -CH₃
 0,3x Morphin (a)
 ⑥ R = β -CH₃
 1,1x Morphin (a)



- ⑦ (±) 0,27x Morphin (a)
 (-) 0,26x Morphin
 (+) 0,08x Morphin



⑧ 0,2x Morphin (a)



- ⑨ R = CH₃
 0,1x Morphin (a)
 0,6x Codein
 ⑩ R = H
 0,12x Morphin (a)
 0,7x Codein

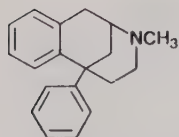
36) M.E. ROGERS, H.H. ONG, E.L. MAY und W.A. KLEE, J. Med. Chem. 18, 1036 (1975)

37) K.C. RICE und E. JACOBSON, *ibid.* 19 430 (1976)

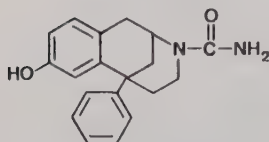
38) K.C. RICE, A.E. JACOBSON und E.L. MAY, *ibid.* 18, 854 (1975)

39) H. INOUE und E.L. MAY, *ibid.* 19, 259 (1976)

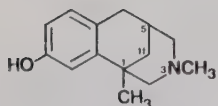
40) E.L. MAY und M. TAKEDA, *ibid.* 13, 805 (1970)



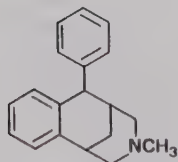
⑪ schwach analg.
(c)



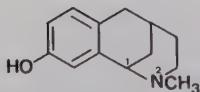
⑫ O,5x Morphin (a)



⑬ 1,1x Codein (b)



⑭ 1x Codein (d)



⑮ O,5x Codein (b)

Vertreter der Benzomorphan mit Phenylsubstitution an C-5 zeigen im Fall ⑪ nur schwache Analgesie⁴³⁾, bei Verbindung ⑫ jedoch ideale Eigenschaften eines Analgetikums⁴⁴⁾. Entgegen den Regeln besitzt der Stickstoff hier nicht einmal basischen Charakter. ⑫ zeigt im biologischen Versuch kaum Nebeneffekte, sehr geringe Toxizität und keinen Morphinantagonismus. Eine Suchtentwicklung ist im Affentest nicht zu beobachten. In der klinischen Prüfung wurde die Äquivalenz von 40 mg ⑫ mit 60 mg Codein ermittelt.

Isobenzomorphan

Der Positionswechsel des Stickstoffs bei gleichbleibendem Grundgerüst führt in einigen Fällen zu Substanzen mit abgeschwächter analgetischer Wirkung. ⑬ und ⑭ zeigen Codein-ähnliche Aktivität^{45,46)}. Dabei wurde festgestellt, daß Alkylsubstitution an C-11 im Gegensatz zu den Benzomorphanen die Wirksamkeit vermindert⁴⁵⁾. Bei weiterer Verschiebung der Stickstoffposition (Verb. ⑮) nimmt die Wirkstärke ab³⁰⁾.

41) H. INOUE, T. OH-ISHI und E. L. MAY, J. Med. Chem. 18, 787 (1975)

42) K. KANEMATSU, M. TAKEDA, A. E. JACOBSON und E. L. MAY, *ibid.* 12, 405 (1969)

43) G. N. WALKER und D. ALKALAY, J. Org. Chem. 31, 1905 (1966)

44) F. B. BLOCK und F. H. CLARKE, J. Med. Chem. 12, 845 (1969)

45) S. SHIOTANI, T. KOMETANI und K. MITSUHASHI, *ibid.* 20, 310 (1977)

46) W. K. CHANG, L. A. WALTER und R. I. TABER, *ibid.* 14, 1011 (1971)

Verbindungen mit modifiziertem Bicyclus

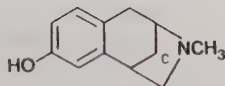
Unter den im Ring C verengten C-Norbenzomorphanen weisen (16) und (17) eine schwache Analgesiewirkung auf, wobei sich der Stickstoff in Position 2 trotz des verminderten Abstandes zum Aromaten als günstiger erweist ³⁰⁾.

Einen besseren Effekt zeigen die B-Norbenzomorphane (18) und (19) ⁴⁷⁾. Sie sind als Verbindungen mit veretherter Phenolgruppe darin den entsprechenden 2'-Methoxy-Derivaten der 6,7-Benzomorphane (Nomenklatur s. Seite 10) ebenbürtig.

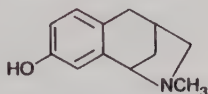
Der Positionswechsel des Stickstoffs in (20) und (21) liefert einen "mixed agonist/antagonist" mit geringem analgetischem Effekt bzw. einen schwachen Antagonisten ⁴⁸⁾.

Die schmerzbefreiende Wirkung ist bei den Vertretern der B-Nor-C-homobenzomorphane (22) und (23) wieder stärker ausgeprägt ⁴⁹⁾. Bemerkenswerterweise lösen diese Verbindungen im Gegensatz zu den entsprechenden C-5-unsubstituierten 6,7-Benzomorphanen (5) bis (8) bei morphinsüchtigen Affen keine Entzugssymptome aus. Selbst bei Einführung dafür geeigneter Reste am Stickstoff (Allyl, Dimethylallyl) erhält man in dieser Reihe keine Morphinantagonisten.

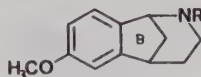
Hier sei wie bei (10) auf die entgegen den Regeln kaum verminderte Analgesie der sekundären Amine (19) und (23) hingewiesen.



(16) 0,2x Codein (b)

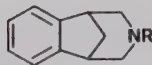


(17) 0,3x Codein (b)



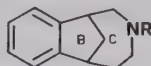
(18) R = CH₃
0,9x Codein (f)

(19) R = H
0,5x Codein (f)



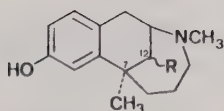
(20) R = CH₂CH=CH₂
0,37x Codein (a)
Agonist/Antagonist

(21) R = CH₂-c-C₃H₅
Antagonist



(22) R = CH₃
0,29x Morphin (a)
1,8x Codein (a)

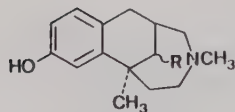
(23) R = H
0,24x Morphin (a)
1,5x Codein (a)



②④ R= α -CH₃
0,4x Morphin (a)

②⑤ R= β -CH₃
1,2x Morphin (a)

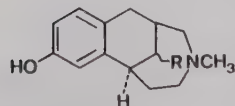
②⑥ R= H
1x Morphin tox.



②⑦ R= α -CH₃
0,85x Morphin (b)

②⑧ R= β -CH₃
1,1x Morphin (b)

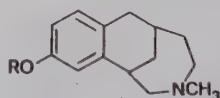
②⑨ R= H
0,63x Morphin (b)



③① R= α -CH₃
0,44x Morphin (b)

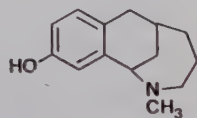
③② R= β -CH₃
0,55x Morphin (b)

③③ R= H
0,41x Morphin (b)



③④ R= H
0,13x Codein (b)

③⑤ R= CH₃
0,5x Codein (b)



③⑥ 0,6x Codein (b)

Verbindungen des C-Homobenzomorphan-
Typs - ②④ bis ③⑤ - zeigen eine gute
analgetische Potenz (30,50,51,52).

Bezüglich der Substitution an C-7 und
C-12 weisen die Substanzen ②④ bis ③②
folgende mit den Benzomorphanen ähn-
liche Gesetzmäßigkeiten auf:

Die β -Isomeren der 7,12-Dimethylver-
bindungen sind wirksamer als die α -
Isomeren. Fehlende Substitution an
diesen Kohlenstoffen führt zu Wir-
kungsabschwächung. Dennoch bleiben
auch hier Beispiele ohne quartäres
Zentralatom - ③① ③② - analgetisch
aktiv.

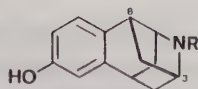
Eine einzigartige Ausnahme von den Re-
geln der Struktur-Wirkungs-Beziehung
bei Morphiaten bilden ③③ und ③④:

Die Verbindung mit der Phenolether-
gruppe ist wesentlich wirksamer als
diejenige mit dem freien Hydroxyl.

- 47) A.E.JACOBSON und M.MOKOTOFF, J.Med.Chem. 13, 7 (1970)
48) P.H.MAZZOCCHI und B.C.STAHLY, ibid. 22, 455 (1979)
49) P.H.MAZZOCCHI und A.M.HARRISON, ibid. 21, 238 (1978)
50) M.TAKEDA und H.KIGITA, ibid. 13, 630 (1970)
51) S.SHIOTANI, T.KOMETANI, K.MITSUHASHI, T.NOZAWA, A.KURO-
BE und O.FUTSUKAICHI, ibid. 19, 803 (1976)
52) S.SHIOTANI, T.KOMETANI und K.MITSUHASHI, ibid. 18,
1266 (1975)

Benzo-Tricyclen

Die Einfügung einer zweiten Methanobrücke zwischen C-3 und C-8 des Benzomorphans führt zu Verbindungen, von denen (36) sehr schwache Analgesie, das N-Cyclopropylmethyl-Derivat (37) jedoch einen starken Morphinantagonismus aufweist⁵³⁾.

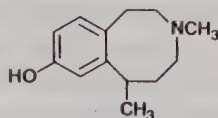


(36) R= H

O,02x Morphin (e)

(37) R= CH₂-c-C₃H₅

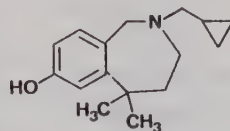
O,9x Nalorphin (c)



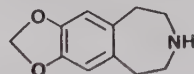
(38) O,1x Morphin (a)

Das formal durch Entfernen der Methanobrücke im Benzomorphan erhaltene 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-3-benzazocin (38) ist ebenfalls analgetisch wirksam³⁶⁾.

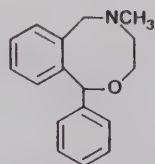
Auch bei ringverengten Tetrahydro-benzazepinen (Verb.(39) (40)) ist diese Eigenschaft vorhanden^{54,55)}.



(39) 8x Morphin (b)

(40) analg.wirksam
tox. (f)

Es ist gestattet, auch das kürzlich als Arzneimittel eingeführte Nefopam hier einzubeziehen, dessen benzanellierter Achtring zum Stickstoff als zweites Heteroatom Sauerstoff enthält. Dieses Molekül stammt ursprünglich aus Versuchen zur Synthese von Muskel-



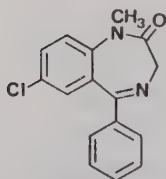
Nefopam AJAN®

53) T.A.MONTZKA und J.D.MATISKELLA, J.Med.Chem. 20, 453 (1977)

54) Y.SAWA, T.KATO, T.MASUDA, M.HORI und H.FUJIMURA, Chem. Pharm.Bull. 23, 1919 (1975)

55) B.PECHERER, R.C.SUNBURY und A.BROSSI, J.Heterocycl.Chem. 9, 617 (1972)

relaxantien. Es existieren ausführliche pharmakologische, toxikologische und pharmakokinetische Untersuchungen ⁵⁶⁾. Danach ist die analgetische Wirkung (die nicht in allen Tierversuchen nachgewiesen werden kann) zwar ähnlich der von Morphiaten (20 mg Nefopam sind beim Menschen 12 mg Morphin äquianalgetisch ⁵⁷⁾), die Substanz stellt jedoch weder einen Morphinagonisten noch einen -antagonisten dar. Auch unterscheidet sich Nefopam in der Toxizität von Morphin. Die Nebeneffekte bestehen in lokalanaesthetischen, sympatomimetischen und zentralerregenden Effekten.



Diazepam VALIUM®

Strukturelle Ähnlichkeit mit oben genannten Verbindungen weist ebenfalls die Klasse der Benzodiazepine (Beispiel: Diazepam) auf, die für den Arzneyschatz zahlreiche Tranquilizer liefert.

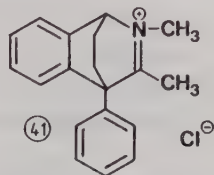
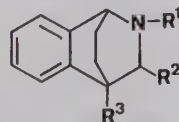
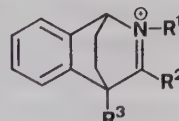
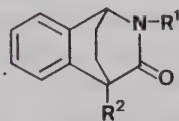
Es ist daher nicht verwunderlich, daß viele dieser benzaniellierten Heterocyclen auch auf CNS-Aktivitäten hin überprüft wurden.

56) H.U.GERBERSHAGEN und G.CRONHEIM Eds., Nefopam, G.Fischer Verlag, Stuttgart (1979)

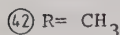
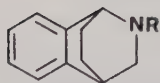
57) A.SUNSHINE und E.LASKA in: Advances in Pain Research and Therapy Vol.1, Raven Press, New York (1976)

Kapitel A 4**Das Benzoisochinuclidin-System und das
"Homobenzoisochinuclidin"-System**

Neben der Synthese von Benzomorphanen (siehe (11) auf Seite 14) und C-Norbenzomorphanen ⁵⁸⁾ mit Phenylsubstitution am quartären Brückenkopf befassten sich WALKER und ALKALAY (Ciba Corp., USA) auch mit der Herstellung von Benzoisochinuclidinen. Der Aufbau dieses Systems mit Brückenkopfsubstitution, der in zwei Veröffentlichungen 1967 und 1971 beschrieben wurde ^{59,60)}, erfolgte durch C-N-Ringschluß an geeigneten Tetralinderivaten (siehe Kapitel C 3; Seite 45). Eine analgetische Aktivität solcher Verbindungen wurde offensichtlich nie festgestellt, die Substanz (41) jedoch erwies sich als Diuretikum ⁶¹⁾. So findet man denn auch zahlreiche Patentschriften ⁶²⁾, die Lactame, Imoniumsals, Enamine und Amine des Benzoisochinuclidin-Typs als potentielle Diuretica beschreiben.

**CIBA-Patente**

- 58) Ciba Ltd., Neth.Appl.6507339 (13. Dez.1965); C.A. 65, 696f (1966)
 59) G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org. Chem. 32, 2213 (1967)
 60) G.N.WALKER und D.ALKALAY, *ibid.* 36 491 (1971)
 61) R.GAUNT, E.GISOLDI, J.HERKNER, N. HOWIE und A.A.RENZI, Endocrinology 83, 927 (1968)
 62a) Ciba Ltd., Neth.Appl.6411613 (8.Apr.1965); C.A. 67, 54040 (1967)
 62b) Ciba Ltd., Neth.Appl.6504323 (7.Okt.1965); C.A. 64, 8155b (1966)
 62c) Ciba Ltd. (G.N.WALKER), Fr.1449604 (11.Jul.1966); C.A. 67, 21847 (1967)
 62d) Ciba Ltd. (G.N.WALKER), Fr.1458074 (10.Nov.1966); C.A. 68, 59449 (1968)
 62e) Ciba Ltd. (G.N.WALKER, R.B.MARGERISON), US 3324136 (6.Jun.1967); C.A. 68, 21854 (1968)
 62f) Ciba Ltd. (G.N.WALKER), US 3379731 (23.Apr.1968); Patentschnellbericht B, 37-163 (1968)

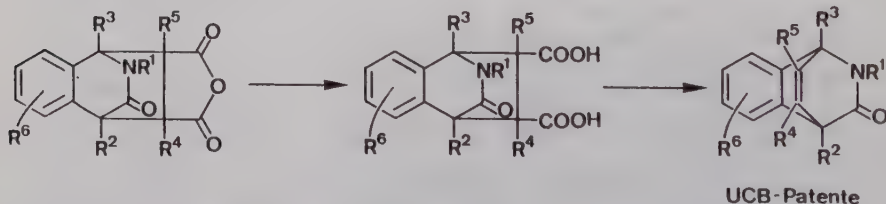


Etwa zur selben Zeit wurde von BAUER, BELL und WRIGHT der Zugang zum Benzoisochinuclidin-Gerüst durch Cycloadition von Arin (Dehydrobenzol) an 2-Pyridon entdeckt ⁶³⁾ und 1969 ausführlich beschrieben ⁶⁴⁾ (siehe Kapitel C 1 Seite 31 und Kapitel C 5 Seite 95). 1977 wurde diese Synthese von

einer anderen Arbeitsgruppe aufgegriffen und die Verbindungen (42) und (43) auf analgetische Wirkung geprüft ⁶⁵⁾. Es konnte aber kein Analgesieeffekt festgestellt werden. Die Substanzen erwiesen sich als sehr toxisch.

Eine zweite DIELS-ALDER-Reaktion zum gleichen Gerüst durch Addition von Maleinsäureanhydrid bzw. Tetracyanethylen an N-Methyl-3-isochinolone (siehe Kapitel C 1 Seite 31) beschrieben 1970 MRUK und TIECKELMANN ⁶⁶⁾.

Zwei Jahre später erschienen Patentschriften ⁶⁷⁾, die 1,4-Dihydro-1,4-etheno-3-isochinolone betreffen. Deren Synthese erfolgte in Fortführung der eben genannten durch oxidative Decarboxylierung des hydrolysierten Maleinsäureanhydridaddukts.



63) L.BAUER, C.L.BELL und G.E.WRIGHT, J.Heterocycl.Chem. 3, 393 (1966)

64) E.B.SHEININ, G.E.WRIGHT, C.L.BELL und L.BAUER, *ibid.* 5, 859 (1968)

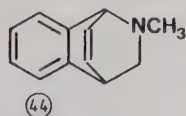
65) R.F.BORNE, S.LAW, P.W.WIRTH und J.C.MURPHY, J.Pharm.Sci. 66, 594 (1977)

66) N.J.MRUK und H.TIECKELMANN, Tetrahedron Lett. 1970, 1209

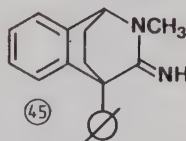
Die Eigenschaft dieser Verbindungen wurde sehr allgemein als "CNS-aktive Substanz" bezeichnet. Das Originalzitat aus dem Referat zu 67b) lautet:

USES: Treatment of CNS disorders esp.
disorders of intellect equilibrium,
psycosomatic syndromes, neuroses,
senility disorders, deliriant and
hallucinatory psychoses; and as an
antalgic agent.

Für (44) wurde anaesthetische, sedative,
anxiolytische und antikonvulsive Wir-
kung im Tierversuch belegt ^{67d, 67e}.

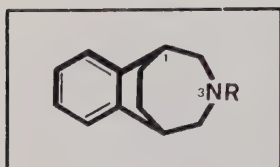


Ebenfalls CNS-dämpfende Eigenschaften
soll die Verbindung (45) besitzen, die
1974 durch Cyclisierung eines geeigneten
Tetralins erhalten wurde ⁶⁸.

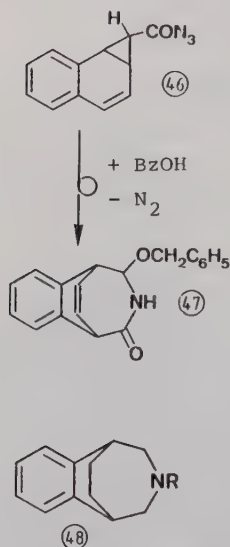


1971 gelang BRADSHER (Lit. Seite 95 ff) ein weiterer Zu-
gang zum Benzoisochinuclidin-Gerüst durch polare kationi-
sche Cycloaddition von polarisierbaren Alkenen an Isochi-
noliniumsalze. Dieses Verfahren wird ausführlich in Kapi-
tel C 5 (Seite 95) behandelt.

-
- 67a) UCB S.A., Belg.774240 (21.Apr.1972); Central Patent
Index Derwent 28-838 (1972)
67b) UCB S.A., Belg.774241 (21.Apr.1972); Central Patent
Index Derwent 28-839 (1972)
67c) UCB S.A. (R.DENAYER), Ger.Offen.2152232 (27.Apr.1972);
C.A. 77, 48288 (1972)
67d) UCB S.A. (C.E.GIURGEA), Ger.Offen.2152233 (10.Mai 1972);
C.A. 77, 52322 (1972)
67e) UCB S.A., Fr.Demande 2111765 (13.Jul.1972); C.A. 78,
67176 (1973)
68) L.A.WALTER, W.K.CHANG, J.KENNEY und I.DOUVAN, J.Med.Chem.
17, 459 (1974)

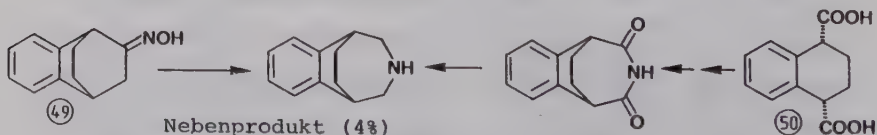


Vom homologen System, dem 6,7-Benzo-azabicyclo[3.2.2]nonen ist bisher nur dasjenige Isomere bekannt geworden, welches das Stickstoffatom in Position 3 enthält.

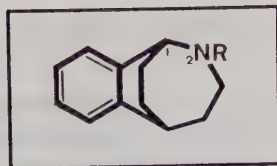


1959 beschrieben DOERING und GOLDSTEIN eine Umlagerungsreaktion des 7-Benzo[b]-norcaradiencarbonylazids (46) in Benzylalkohol, die zum überbrückten Benzazepin (47) führte ⁶⁹⁾. (Weitere Untersuchung anderer Autoren dazu: ⁷⁰⁾) Diese Reaktion wurde 1975 von WALTER und CHANG zur Herstellung von (48) aufgegriffen ⁷¹⁾. Die mit verschiedenen N-Substituenten versehenen Derivate sind von letzteren auf analgetische Wirkung getestet worden, aber keine der Verbindungen wies eine solche Aktivität auf. Offensichtlich wurde dies durch die Ethanobrücke im sonst wirksamen Tetrahydrobenzazepin (vergl. (40) auf Seite 17) verhindert.

Das unsubstituierte 6,7-Benzo-3-azabicyclo[3.2.2]nonen erhielt auch eine japanische Arbeitsgruppe ⁷²⁾ als Nebenprodukt der LiAlH₄-Reduktion von (49). Die Herstellung als Vergleichssubstanz gelang diesen Autoren aus 1,4-Tetralindicarbonsäure (50).



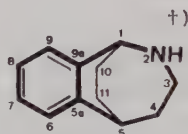
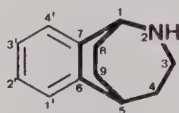
Die Synthese des isomeren 6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-Systems wird in der vorliegenden Arbeit beschrieben.



-
- 69) W.v.E.DOERING und M.J.GOLDSTEIN, Tetrahedron 5, 53 (1959)
 70) I.A.D'JAKONOV, T.V.DOMAREVA-MANDEL'STAM und I.Z.EGENBURG, Zh.Org.Khim. 3, 1441 (1967); C. 53-315 (1968)
 71) L.A.WALTER und W.K.CHANG, J.Med.Chem. 18, 206 (1975)
 72) K.KITAHONOKI, Y.TAKANO und H.TAKAHASHI, Tetrahedron 24, 4605 (1968)

B. Problemstellung

1. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, Synthesewege zum Aufbau des bisher unbekannten 6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-Gerüsts (2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-ethano-1H-2-benzazepin [†]) zu entwickeln.

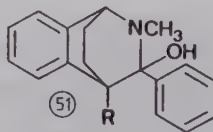
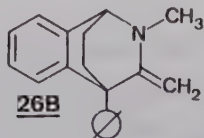


Außer der Synthese aus entsprechenden Tetralinderivaten sollten dazu auch Ringerweiterungsreaktionen mit dem sechsringanalogen 5,6-Benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen-System (1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-ethano-isochinolin [†], Benzoisochinuclidin) sowie die Anwendung von Cycloadditionen in Betracht gezogen werden.

2. Im Zuge der in der Arbeitsgruppe SCHNEIDER angestellten Untersuchungen über Carbinolbasengleichgewichte war es wünschenswert, einerseits solche Carbinolbasen des Zielsystems herzustellen, andererseits noch offenstehende Fragen am Benzoisochinuclidin zu klären.

Dabei war es vor allem nötig, den Einfluß der Phenylsubstitution an C-4 auf die Stabilität des zuerst von WALKER und ALKALAY ⁵⁹⁾ hergestellten Enamins 26B zu untersuchen.

Weiter war auch das Verhalten 3-phenylsubstituierter α -Carbinolamine (51) dieses Grundgerüsts unbekannt und im Vergleich zu entsprechenden Verbindungen des (nicht benzanelierten) Isochinuclidins von Interesse.



[†]) zur Nomenklatur siehe Seite 158

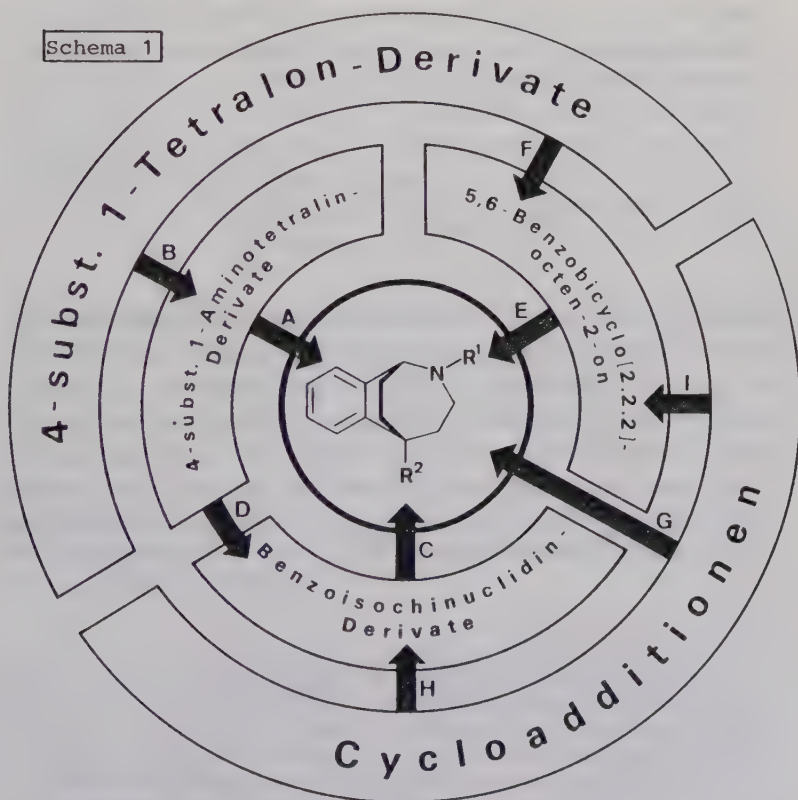
C. Allgemeiner Teil

Kapitel C 1

Übersicht über die Zugangswege zum "Homobenzoisochinuclidin"-System

Prinzipiell sind als Zugang zum benzanellierten 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan zahlreiche Wege denkbar, die an manchen Stellen Verknüpfungspunkte aufweisen.

Schema 1 zeigt einen Überblick und wird auf den folgenden Seiten erläutert.



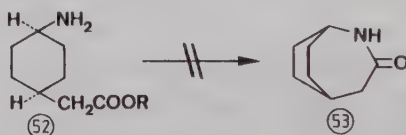


Weg A

1-Aminotetraline, die in Position 4 eine geeignete C_2 -Kette tragen, sollten sich zum Zielsystem cyclisieren lassen. Die C-N-Verknüpfung ist zum Beispiel durch intramolekulare Amidbildung möglich.



POMORIN ^{73a)} hat beim Cyclisierungsversuch von 4-Aminocyclohexylessigsäureethylester (52) zum 2-Aza-3-bicyclo[3.2.2]-nonanon (53) keinen Erfolg gehabt.



Der im Cyclohexen (Tetralin) geringere Energieunterschied zwischen Twistessel- und Wannenkonformation (vergl. Seite 134) ließ jedoch eine Erleichterung der Cyclisierung erwarten. Diese Tendenz sollte sich durch Phenylsubstitution in Position 4 verstärken lassen. Der günstige Einfluß eines raumerfüllenden Restes am präformierten Brückenkopf auf die bicyclische Form ist in unserer Arbeitsgruppe von BOCHOW ⁷⁴⁾ und KROMBHOLZ ⁷⁵⁾ festgestellt worden.

73a) D.POMORIN, Dissertation, Freiburg (1971)

73b) W.SCHNEIDER und D.POMORIN, Chem.Ber. 105, 1553 (1972)

74a) H.BOCHOW, Dissertation, Freiburg (1975)

74b) H.BOCHOW und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 108, 3475 (1975)

75a) G.KROMBHOLZ, Dissertation, Freiburg (1979)

75b) W.SCHNEIDER und G.KROMBHOLZ, Arch.Pharm. im Druck

Weg B

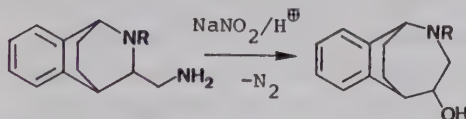
Der Zugang zu 1-Aminotetralinen erfolgt in zahlreichen Literaturbeispielen über 1-Tetralone. Diese sind aus 4-Phenylbuttersäuren erhältlich und können zum Oxim umgesetzt und anschließend reduziert werden.

Weg C

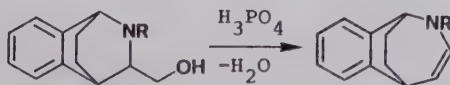
Einen anderen Zugang zum "Homobenzoisochinuclidin" stellen Ringerweiterungsreaktionen mit den sechsringanalogen Benzoisochinuclidinen dar.

Als Beispiele mögen folgende Reaktionsfolgen dienen:

- Desaminierung des 3-Aminomethyl-derivates nach DEMJANOV ⁷⁶⁾



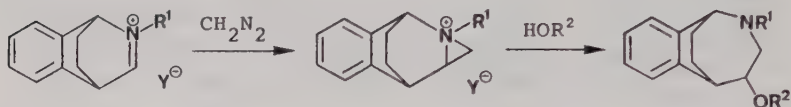
- Dehydratisierung des 3-Hydroxymethyl-derivates nach ALDER, KRIEGER und WEISS ⁷⁷⁾



76) N.D.DEMJANOV, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 4393 (1907)

77) K.ALDER, K.KRIEGER und H.WEISS, Chem.Ber. 88, 144 (1955)

● Solvolyse des Aziridiniums Salzes nach LEONARD (siehe Kapitel C 3 Seite 58)



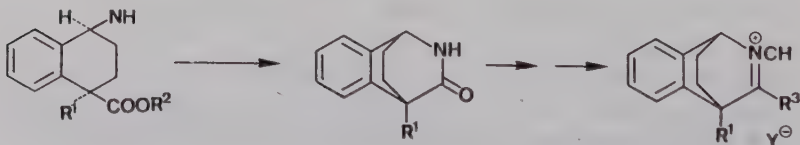
Da durch DECHOW ^{78,79)} und RIETHMÜLLER ⁸⁰⁾ in unserer Arbeitsgruppe Erfahrungen mit Ringerweiterungsversuchen durch Diazoalkane bestanden, und deren Ergebnisse durch die Übertragung dieser Reaktion auf das benzaniellierte System erweitert werden sollten, wurde die Durchführung des letztgenannten Verfahrens in Betracht gezogen.



Weg D

Den Zugang zu den bicyclischen Imoniums Salzen, die für die Diazoalkan-Ringerweiterung benötigt werden, haben WALKER und ALKALAY beschrieben ^{59,60)}.

Er erfolgt analog Weg A, wobei die 1-Ami-notetraline eine um ein C-Atom verminderte Seitenkette tragen (Schema siehe Kapitel C 3 Seite 45).



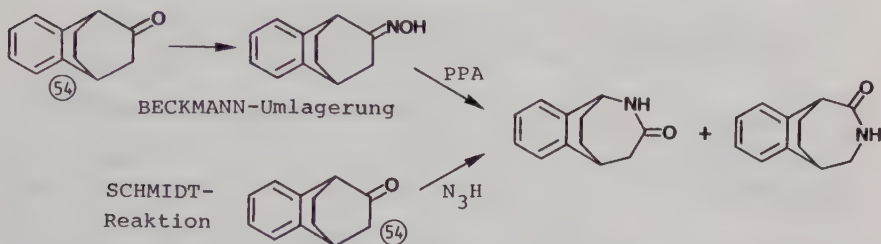
78) H.J.DECHOW, Dissertation, Freiburg (1969)

79) W.SCHNEIDER, R.DILLMANN und H.J.DECHOW, Arch.Pharm. 299, 397 (1966)

80) W.RIETHMÜLLER, Dissertation, Freiburg (1972)

Weg E

Die Möglichkeit der Durchführung von Ring-erweiterungen, bei denen das Stickstoffatom erst während der Reaktion in den Bicyclus gelangt, mögen folgende Beispiele aufzeigen:



Der Nachteil bei diesen Reaktionen besteht darin, daß man im allgemeinen zwei schwer trennbare, bezüglich der Stickstoffposition isomere Produkte erhält.

Für beide Umsetzungen dient dasselbe bicyclische Keton (54) als Ausgangsverbindung.

Weg F

Der Zugangsweg zu diesem bicyclischen Keton (54) läßt sich aus der 1-Tetralon-Gruppe abzweigen. Die C-C-Verknüpfung zum Bicyclus könnte z.B. durch DIECKMANN-Cyclisierung entsprechender 1,4-Tetralindiester erfolgen (siehe [Schema 4] in Kapitel C 4 Seite 90).

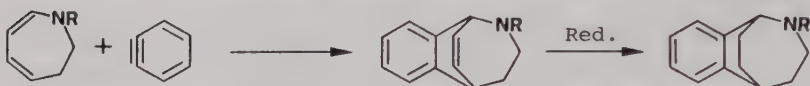




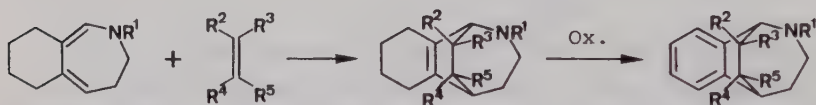
Weg G

Prädestinierte Synthesemethoden zum Aufbau von Bicyclen stellen verschiedene Cycloaditionen, z.B. die DIELS-ALDER-Reaktion dar.

Der direkte Aufbau des "Homobenzoisochinuclidin"-Systems läßt sich in folgenden Reaktionsfolgen formulieren:

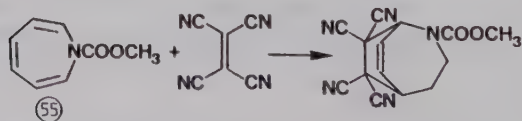
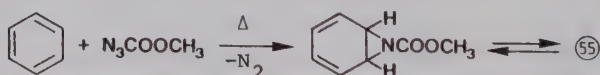


Reaktionsfolge A



Reaktionsfolge B

Cycloadditionen, die der Folge A entsprechen, sind von vielen Autoren ^{81,82,83,84)} beschrieben worden. Dabei wurde das gewöhnlich (in situ) aus Benzol und Alkylazidoformiat erzeugte Azepin (55) mit verschiedenen Dienophilen umgesetzt.

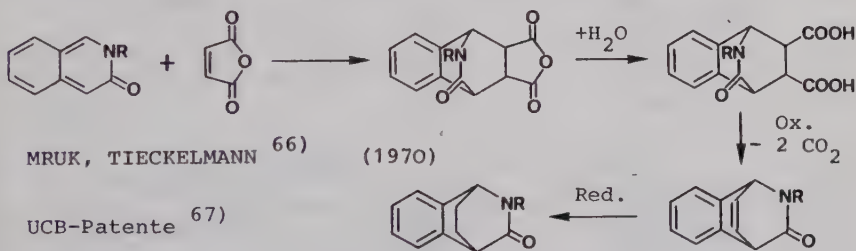
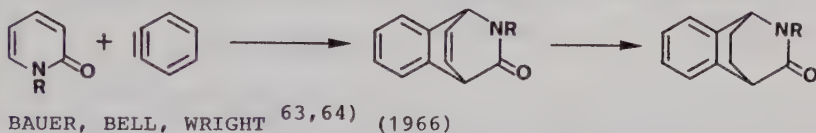


Wegen der Schwierigkeiten, die durch den Einsatz des (in situ zu erzeugenden) im Gegensatz zu Tetracyanethylen elektronenreichen instabilen Dienophils (Arin = Dehydrobenzol) bei Reaktionsfolge A oder durch die aufwendige Herstellung des Diens bei Folge B zu erwarten waren, wurde von einer direkten Cycloaddition zum Zielsystem Abstand genommen.

Weg H

Es ist zweifellos günstiger, durch Cycloadditionen zunächst Benzoisochinuclidine herzustellen und diese anschließend über Weg C zum "Homobenzoisochinuclidin"-Gerüst zu erweitern.

Dazu stehen bereits mehrere Reaktionen zur Verfügung (vergl. auch Kapitel A 4 Seite 20 f):



- 81) J.E.BALDWIN und R.A.SMITH, J.Am.Chem.Soc. **87**, 4819 (1965)
- 82) A.S.KENDE, P.T.IZZO und J.E.LANCASTER, *ibid.* **87**, 5044 (1965)
- 83) L.A.PAQUETTE, D.E.KUHLE, J.H.BARRETT und L.M.LEICHTER, J.Org.Chem. **34**, 2888 (1969)
- 84) T.SASAKI, K.KANEMATSU und A.KAKEHI, Bull.Chem.Soc.Jap. **43**, 2893 (1970)

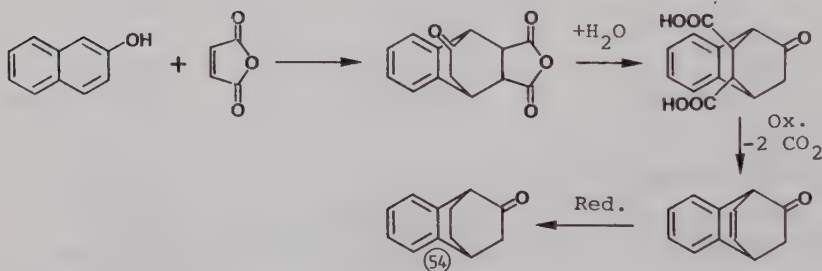
Von diesen drei Verfahren ist für die geplante Ringerweiterung vor allem das letztgenannte interessant, da es direkt die für die Diazoalkanaddition benötigten Imoniumsalze liefert.



Weg I

Cycloadditionen können auch zur Synthese des bicyclischen Ketons (54) (Seite 29) dienen, das über Weg E zum "Homobenzoisochinuclidin" umgesetzt werden kann.

Eine Möglichkeit dazu ist von KITAHONOKI und TAKANO⁸⁵⁾ und anderen Autoren⁸⁶⁾ eröffnet worden:



Diese Reaktionsfolge wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

An dieser Stelle sei vermerkt, daß Cycloadditionsreaktionen zwar auf kurzen Wegen zum bicyclischen System führen, aber bezüglich einer Brückenkopfsubstitution (wie bei Weg A, D und F angestrebt) Wünsche offenbleiben⁵⁹⁾. Bei keiner der aufgeführten Reaktionen ist ein Beispiel mit Alkyl- oder gar Arylsubstitution an einem der Brückenköpfe bekannt.

85) K.KITAHONOKI und Y.TAKANO, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1597

86) G.L.GRUNEWALD, D.E.WALTERS und T.R.KROBOTH, *J.Org.Chem.* 43, 3478 (1978)

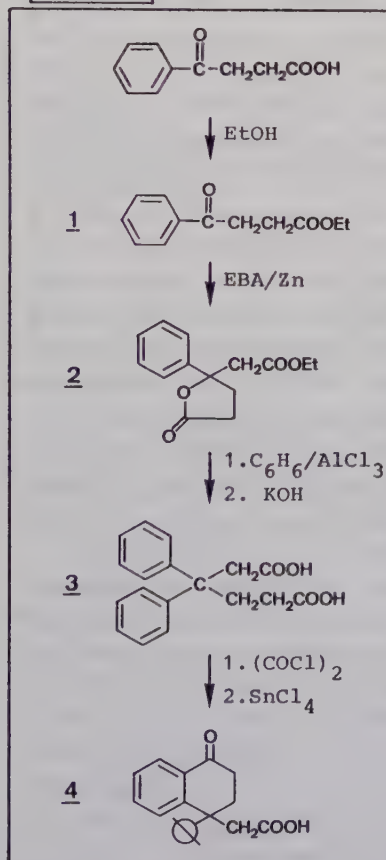
Kapitel C 2 Zugang auf dem "Tetralin-Weg" (Weg B-A)

Das zur Synthese des Aminoesters 7 geeignete Tetralon 4 ist von HERZ und CAPLE⁸⁷⁾ beschrieben worden.

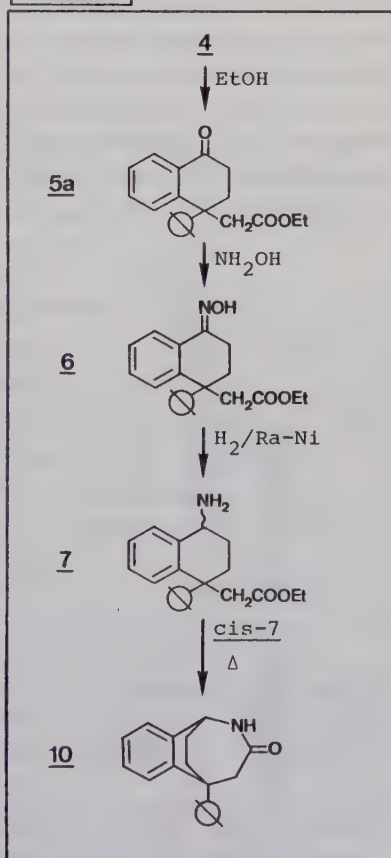
Schema 2 gibt einen Überblick über diese Reaktionsfolge.

Schema 3 zeigt die Fortführung der Synthese zum bicyclischen Lactam 10.

Schema 2



Schema 3



87) W.HERZ und G.CAPLE, J.Org.Chem. 29, 1691 (1964)

Durchführung:

1. Die Veresterung der käuflichen 3-Benzoylpropionsäure wurde nach einer Standardvorschrift unter Protonenkatalyse und azeotropem Entzug des Reaktionswassers durchgeführt.
2. Die REFORMATSKY-Reaktion zum Lacton 2 sollte der Literaturangabe gemäß analog einer Vorschrift von KUBOTA und MATSUURA ⁸⁸⁾ erfolgen. Diese Autoren hatten 3-Acetyl-propionsäureethylester mit Zink und Bromessigsäureethylester (Ethylbromoacetat = EBA) in der Weise umgesetzt, daß sie in eine erwärmte Zinksuspension die Lösung von EBA und der Carbonylverbindung zutropfen ließen. Die Ausbeute betrug dabei 43,4%.

Um nicht schon zu Beginn der Syntheserieihe starke Substanzverluste hinnehmen zu müssen, wurde versucht, durch Anwendung eines modifizierten REFORMATSKY-Verfahrens die Ausbeute zu steigern.

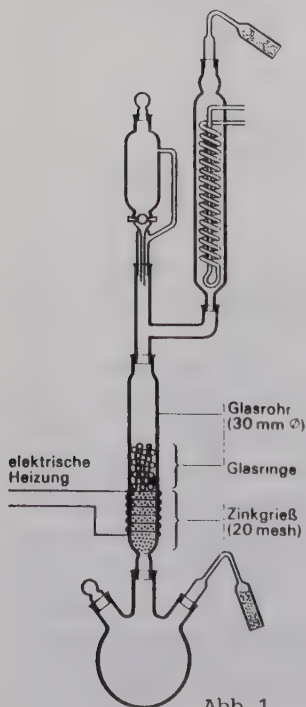


Abb. 1

"Continuous Flow System"

Für das im Kasten beschriebene "Continuous Flow"-Verfahren wurde die nebenstehend abgebildete ausgeheizte Apparatur zusammengebaut. EBA und 3-Benzoylpropionsäureethylester (1) wurden in 2:1 molarem Verhältnis auf die vorgeheizte, lösungsmittelgesättigte Säule aus aktiviertem Zink getropft. Das von den Autoren dieses Verfahrens angegebene Lösungsmittel, Benzol, erwies sich als ungeeignet, da wegen ungenügender Löslichkeit des entstandenen Zinkkomplexes die Säule verstopfte. Erfolg brachte die Verwendung von Dioxan, womit die tiefgelbe Produktlösung in den Sammelkolben abfloß.

Nach saurer Hydrolyse und Aufarbeitung wurde in 78proz. Ausbeute das Lacton 2 erhalten.

Modifikationen der REFORMATSKY-Reaktion

Die schlechten Ausbeuten der REFORMATSKY-Reaktion sind auf zahlreiche Nebenreaktionen zurückgeführt worden ^{89,90,91}). Ausbeutesteigerungen wurden erreicht durch Temperaturkontrolle und verfeinerte Aufarbeitung ⁹²) sowie durch Zusatz von Trimethylborat (TMB) als milde Säure, um die basischen Alkoholat-Zwischenprodukte zu neutralisieren, welche Nebenreaktionen des Ausgangsmaterials katalysieren ⁹³).

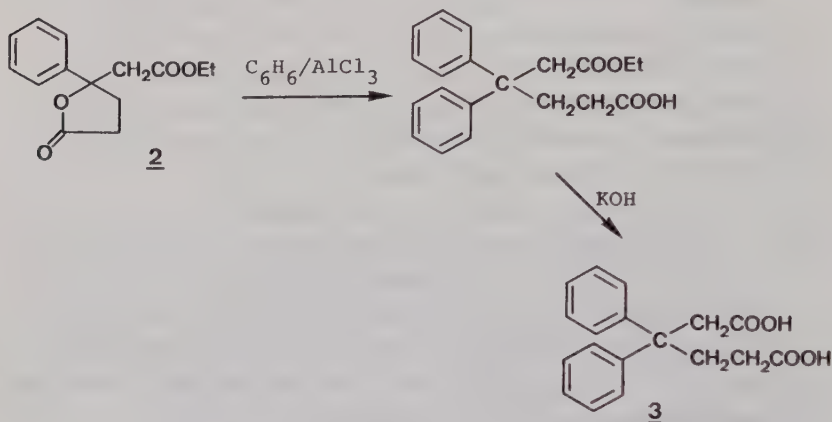
Ein völlig neues Verfahren zur Optimierung der REFORMATSKY-Synthese ist 1974 von RUPPERT und WHITE erdacht worden ⁹⁴). Sie führten die Reaktion auf einer beheizten Zinksäule in einem "Continuous Flow System" durch und konnten so beispielsweise die Ausbeute bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit EBA von 56% der konventionellen Methode ⁸⁹) auf 93% steigern.



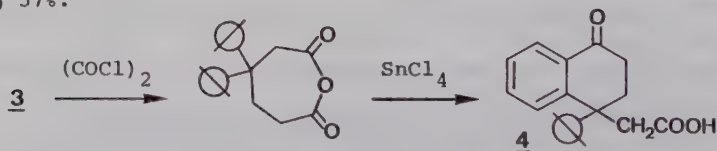
Der Vorteil dieser Methode liegt darin begründet, daß während des Durchflusses durch die Säule die Edukte nur minimalen Kontakt mit den Produkten haben und für die Reaktion immer frische Zinkbereiche zur Verfügung stehen.

- 88) T.KUBOTA und T.MATSUURA, J.Inst.Polytech.Osaka City Univ. Ser.C, 4, 112 (1953); C.A. 49, 2407c (1955)
- 89) R.L.SHRINER in: R.ADAMS, W.E.BACHMANN, L.F.FIESER, J.R. JOHNSON und H.R.SNYDER Eds., Organic Reactions Vol.1, S. 1 ff, John Wiley and Sons, New York (1942)
- 90) H.HENECKA in: E.MÜLLER Ed., Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl) Vol.8, S.511 ff, Thieme Verlag, Stuttgart (1952)
- 91) A.S.HUSSEY und M.S.NEWMAN, J.Am.Chem.Soc. 70, 3024 (1948)
- 92) J.W.FRANKENFELD und J.J.WERNER, J.Org.Chem. 34, 3689 (1969)
- 93) M.W.RATHKE und A.LINDERT, *ibid.* 35, 3966 (1970)
- 94) J.F.RUPPERT und J.D.WHITE, *ibid.* 39, 269 (1974)

3. Die FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von Benzol mit dem Butyrolacton 2 und anschließende Verseifung der verbliebenen Estergruppe erbrachten in 40proz. Ausbeute die 3,3-Diphenyladipinsäure (3).

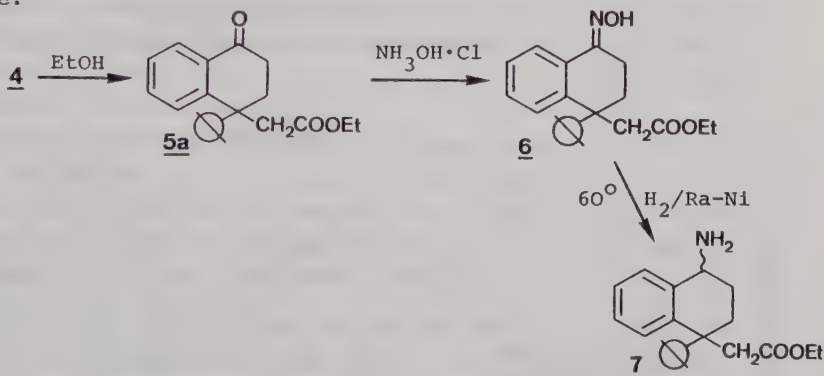


4. Die Cyclisierung von 3 zum Tetralon 4 erfolgte durch eine intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung des entsprechenden Anhydrids mit Zinn(IV)-chlorid. Das 3,3-Diphenyladipinsäureanhydrid wurde durch Kochen mit Oxalylchlorid als wasserentziehendes Mittel dargestellt und ohne Isolierung zur Cyclisierung eingesetzt. Die Gesamtausbeute betrug 57%.



Der Versuch, die Dicarbonsäure 3 direkt durch konz. Schwefelsäure, wie es mit der um ein C-Atom ärmeren Verbindung 17 gelungen war (s. Seite 46), zum Tetralon umzusetzen, mißlang. Offensichtlich nahm hier auch die zweite Carboxylgruppe an der Reaktion teil. Es konnte kein definiertes Produkt erhalten werden.

5. Der bis zur Ketosäure 4 von HERZ und CAPLE vorgegebene Syntheseweg (s. Seite 33) wurde durch Veresterung zum Ketoester 5a fortgesetzt. Die Reaktion unter Standardbedingungen (Säurekatalyse, azeotroper Wasserentzug) ergab niedrig schmelzende Kristalle (Schmp. 60°), deren Identität elementaranalytisch und spektroskopisch festgestellt werden konnte.



6. Auch die Oximbildung aus 5a erfolgte nach einer Standardvorschrift. Es wurden in 93proz. Ausbeute weiße Kristalle erhalten, die nur wenige Tage beständig waren. Die Struktur wurde durch Elementaranalyse, IR- und ^1H -NMR-Spektroskopie gesichert.

7. Die Hydrierung einer Oximgruppierung unter Erhalt der Estergruppe und der Aromaten kann durch Raney-Nickel katalysiert werden. Die Durchführung bei Normaldruck und Temperierung auf 60°C im Heizbad erbrachte quantitativ das ölige Gemisch von cis- und trans-Aminoester 7.

Das IR-Spektrum (Film) von 7 zeigt eine starke Esterbande bei 1725 cm^{-1} und eine schwache N-H-Bande bei 3370 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) (Abb.2) erscheinen die Aromatenprotonen als Signale zwischen 6,8 und 7,7 ppm. Die Protonen des Ethylesters bilden ein Triplet bei 1,0 ppm und ein Quartett bei 3,94 ppm. Dieses Quartett überlagert das Signal des Tetralinprotons an C-4. Die Aminoprotonen absorbieren als verbreitertes Signal bei 1,62 ppm, das bei D_2O -Zu-

gabe verschwindet. Die Carbethoxymethylengruppe zeigt zwei Singulettts unterschiedlicher Intensität bei 3,17 und 3,26 ppm. Diese Aufspaltung, die in etwa gleicher Intensitätsverteilung auch beim Triplett der Esterethylgruppe, nicht aber beim Quartett schwach sichtbar ist, wird dem Vorhandensein von cis- und trans-Isomeren zugeordnet. Das Verhältnis läßt sich dem Integral entnehmen und beträgt 36% zu 64%, wobei eine Zuordnung zunächst nicht vorgenommen werden kann.

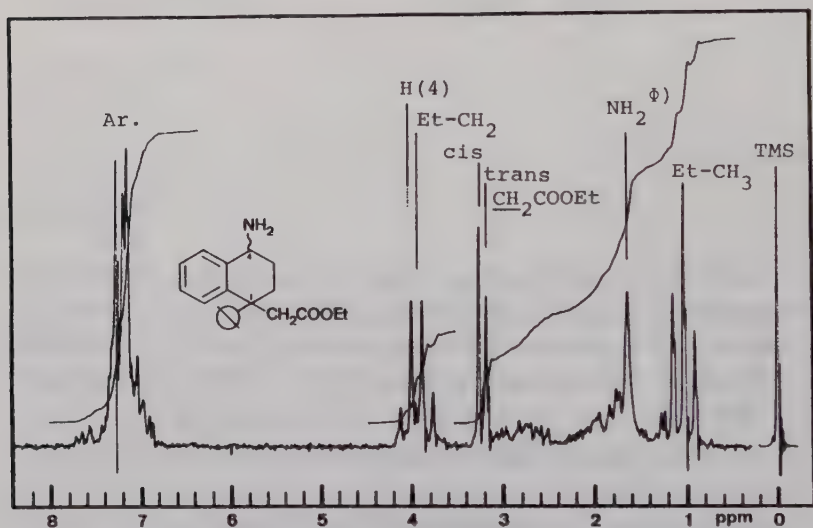


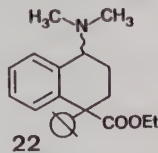
Abb.2 ^1H -NMR-Spektrum von **7** (CDCl_3 , SW 500 Hz)
 φ) Deuteriumaustausch möglich

Da für die Beurteilung verschiedener Reduktionsmethoden bezüglich ihrer Stereoselektivität (Reduktive Aminierung s. Seite 42, Red. mit komplexen Metallhydriden s. Seite 48) das Verhältnis von cis- zu trans-Isomeren von Bedeutung ist, wurde versucht, dieses Verhältnis durch zusätzliche Methoden genauer zu ermitteln.

Dünnschichtchromatographisch konnte in verschiedenen Standardlaufmitteln (s. Seite 157) keine Auftrennung erreicht werden.

Zur gaschromatographischen Untersuchung war der Aminoester 7 wegen der möglichen thermischen Cyclisierung des cis-Isomeren zum Lactam nicht geeignet.

Trennversuche bei der am Stickstoff dimethylierten Substanz 22 auf einer unpolar beschichteten Säule waren nicht gelungen (s. Seite 47).



Daher wurde versucht, durch Trifluoracetylierung des Stickstoffes auf der einen Seite dessen Wechselwirkung mit der Estercarbonylgruppe einzuschränken, auf der anderen Seite ein für die Gaschromatographie geeignetes flüchtiges Produkt zu erhalten.

Die Acylierung erfolgte nach einer Vorschrift von BOURNE ⁹⁵⁾ mit Trifluoracetanhydrid. Es fiel in einer Ausbeute von 35% ein kristallines Amid an, das bei 146°C sublimierte. Die Struktur von 8 wurde durch Elementaranalyse und spektroskopische Befunde bestätigt.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigt eine Esterbande bei 1735 cm⁻¹, die Amidbande bei 1690 cm⁻¹ und eine scharfe N-H-Bande bei 3300 cm⁻¹.

Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) (Abb.3) erscheinen die Aromatenprotonen zwischen 6,9 und 7,45 ppm, das Proton am Stickstoff bei 6,5 ppm. Das Proton an C-4 ist gegenüber dem Amin 7 um 1,4 ppm paramagnetisch verschoben und absorbiert bei 5,3 ppm als Multiplett. Die Protonen der Esterethylgruppe bilden ein Quartett bei 3,91 ppm und ein Triplet bei 0,99 ppm. Die Carbethoxymethylengruppe erscheint als etwas verbreitertes Singulett (AB-Aufspaltung) bei 3,18 ppm.

95) E.J.BOURNE, J.Chem.Soc. (London) 1952, 4014

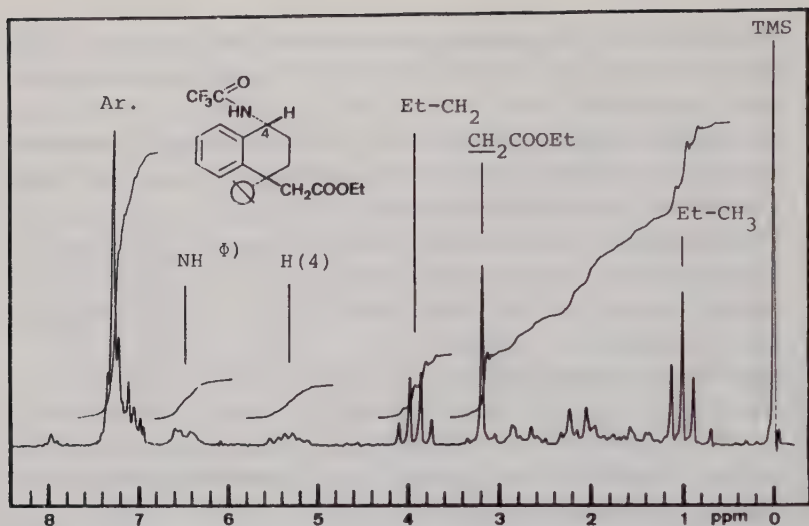
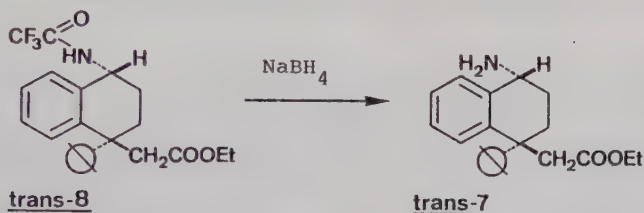


Abb.3 ^1H -NMR-Spektrum von 8 (CDCl_3 , SW 500 Hz)
 ϕ) Deuteriumaustausch möglich

Im Gaschromatogramm über eine OV 17 -Säule erhält man einen scharfen Peak, der im Integrator zu 99,5% berechnet wird. Der gaschromatographische Befund, das Auftreten eines Signals für die Carbethoxymethylengruppe im Protonenresonanzspektrum und die geringe Ausbeute von 35% deuten darauf hin, daß sich nur das eine Isomere des Gemisches 7 acylieren ließ. Die chemische Verschiebung für das Singulett der Carbethoxymethylengruppe von 3,18 ppm läßt vermuten, daß es sich dabei um dasjenige Isomere handelt, welches im Gemisch 7 zu 36% (NMR-Berechnung) vorlag.

Klärung sollte die selektive Abspaltung der Trifluoracetylgruppe aus Verbindung 8 unter Rückführung zu 7 erbringen.

Das Verfahren nach WEYGAND und FRAUENDORFER ⁹⁶⁾ zur Abspaltung einer N-Trifluoracetylgruppe mit Natriumborhydrid stammt aus der Peptidchemie. Die Autoren haben angegeben, daß von anwesenden Estergruppen lediglich t-Butylester nicht angegriffen werden, aber eigene Erfahrungen bei der Natriumborhydridreduktion des Ketoesters 5 (s. Seite 92) haben gezeigt, daß auch der Ethylester in diesem Falle die Reaktion übersteht.



Die Durchführung der reduktiven Abspaltung und Aufarbeitung erbrachte ein farbloses Öl, das im IR-Spektrum dem Isomerenmisch 7 entsprach.

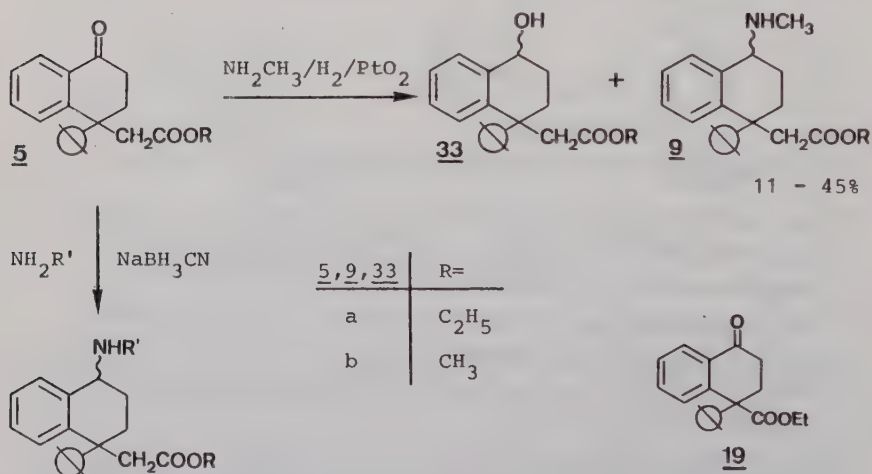
Im ^1H -NMR-Spektrum jedoch zeigte sich für die Protonen der Carboxymethylengruppe nur ein Singulett bei 3,17 ppm, wodurch das Vorliegen eines Diastereomeren (Enantiomerenpaares) bestätigt wurde.

Ein Cyclisierungsversuch nach der Beschreibung auf Seite 43 ließ im IR-Spektrum nicht das Entstehen von Lactam 10 erkennen. Somit wird jenem Diastereomeren, das sich zu 8 umsetzen ließ und im Gemisch 7 zu 36% vorlag, die trans-Konfiguration (bezüglich Amino- und Carbethoxymethylen- gruppe) zugeordnet.

96) F.WEYGAND und E.FRAUENDORFER, Chem.Ber. 103, 2437 (1970)

Andere Reduktionsverfahren:

Um gegebenenfalls drei Syntheseschritte einzusparen, wurden die Ketoester 5a und 5b jeweils in alkoholischer Methylaminlösung mit Platinoxid bei Normaldruck hydriert ^{97,98}). Diese reduktive Aminierung erbrachte jedoch wegen der eingeschränkten Carbonylaktivität des in der Struktur von 5 enthaltenen Benzophenons das gewünschte Produkt 9 nur zu 11 - 45%. Das Hauptprodukt war der Hydroxyester 33, was sich an Hand des ¹H-NMR-Spektrums feststellen ließ.



Die reduktive Aminierung von 5 sollte prinzipiell auch durch Natriumcyanoborhydrid in Gegenwart des gewünschten Amins möglich sein (s. Seite 48), wobei es von Vorteil wäre, daß das entstehende Imoniumkation wesentlich schneller reduziert würde als die Ketonfunktion. Die Ergebnisse dieser Reaktion mit dem Ketoester 19 sind jedoch ungünstiger gewesen als die der Oximhydrierung, sodaß auf die Anwendung bei 5 verzichtet wurde.

97) F.ZYMALKOWSKY, Katalytische Hydrierungen, S.290, F.Enke Verlag, Stuttgart (1965)

98) W.SCHNEIDER und K.LEHMANN in: F.KORTE Ed., Methodicum Chemicum Vol.6, S.536, G.Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

8. Die Cyclisierung des Aminoesters 7 (cis/trans-Gemisch) erfolgte durch mehrtägiges Erhitzen der öligen Verbindung im Heizbad auf $100 - 110^{\circ}\text{C}$. Bereits nach 24 h erschien im IR-Spektrum des Reaktionsgemisches im 6μ -Bereich eine neue Bande (1645 cm^{-1}), die dem entstandenen Lactam zugeordnet wurde.



Die Abtrennung des Lactams 10 vom Reaktionsgemisch erfolgte durch Zugabe von Ether, in welchem sich die Ausgangsverbindung 7 und die Nebenprodukte, nicht aber das Lactam lösten. Letzteres wurde abfiltriert, das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer vom Ether befreit und wieder zur Cyclisierung ins Heizbad zurückgegeben.

Ein Protonenresonanzspektrum dieses Öles zeigte eine deutliche Intensitätsverminderung des Singuletts der Carbethoxymethylengruppe bei $3,26\text{ ppm}$ gegenüber demjenigen bei $3,17\text{ ppm}$. Dadurch konnte die Zuordnung des Signals bei tieferem Feld zum cis-Isomeren bzw. des Signals bei höherem Feld zum trans-Isomeren (s. Seite 38 u. 41) bestätigt werden.

Insgesamt konnten an drei aufeinanderfolgenden Tagen Anteile an Lactam 10 aus dem Reaktionsgemisch, das zunehmend verzharzte, abgetrennt werden. Die Ausbeute betrug $24,5\%$ bezogen auf den 64% -Anteil an cis-Aminoester.

Die Identität von 10 wurde elementaranalytisch und spektroskopisch belegt.

Das IR-Spektrum (KBr) (Abb.4) zeigt eine breite N-H-Bande bei 3600 cm^{-1} und eine Lactamcarbonylbande bei 1645 cm^{-1} . Eine ausführliche Diskussion dieser und anderer Lactam-IR-Daten findet sich in Kapitel C 7 (Seite 121).

Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{DMSO-}d_6$) (Abb.5) erscheinen die Aromatenprotonensignale zwischen $6,3$ und $7,6\text{ ppm}$, wobei $\text{H}(1')$ durch den Anisotropieeinfluß des rotationsbehinderten Aromaten am Brückenkopf diamagnetisch abgesetzt ist. Das Brücken-

kopfproton an C-1 bildet ein Multiplett bei 4,34 ppm, die Protonen an C-4 ein AB-Signal bei 2,95 ppm. Das N-H-Proton absorbiert als verbreitertes Dublett bei 8,4 ppm, die Protonen der Ethanobrücke erscheinen zwischen 2 und 2,5 ppm.

Umsetzungen mit dem Lactam 10 werden in Kapitel C 6 (Seite 104) beschrieben.

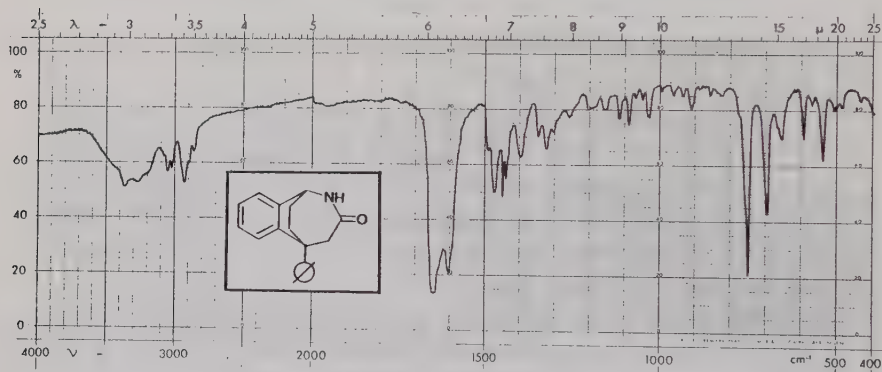


Abb.4 IR-Spektrum von 10 (KBr)

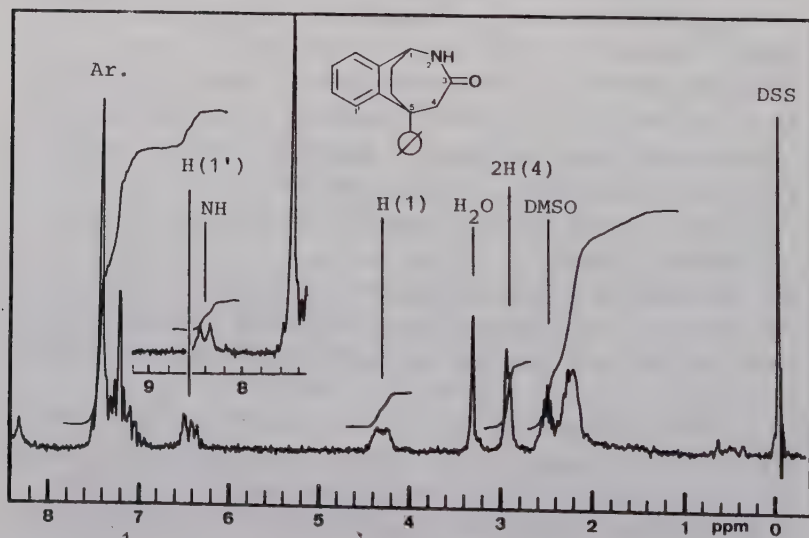


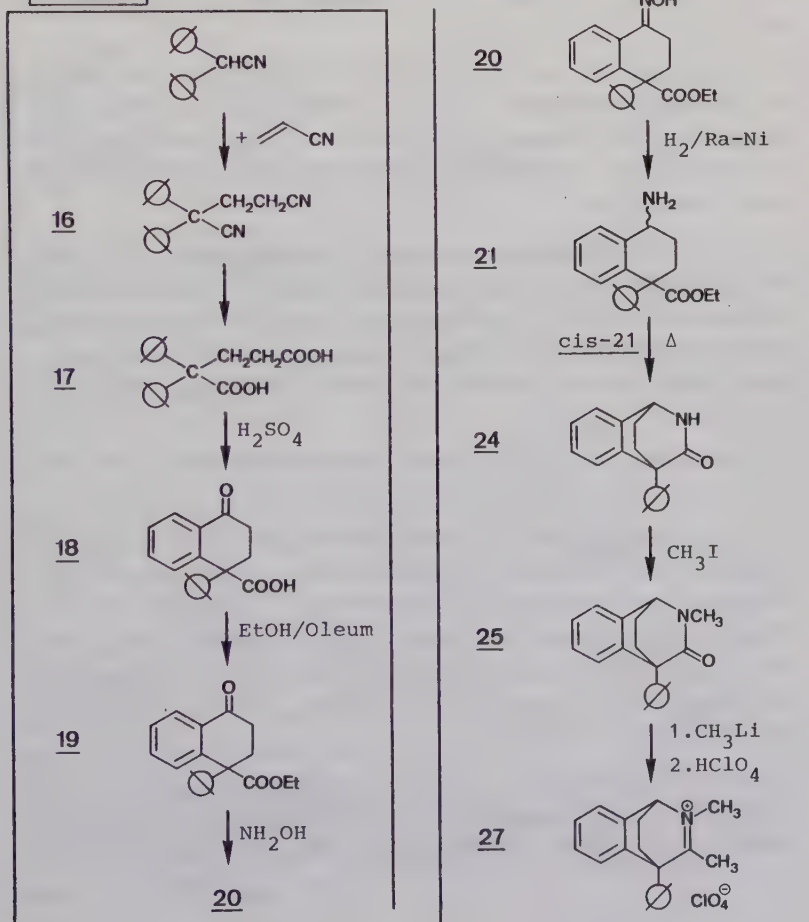
Abb.5 ^1H -NMR-Spektrum von 10 (DMSO-d_6 , SW 500 Hz)

Kapitel C 3

Zugang durch Ringerweiterung des
Benzoisochinuclidin-Systems (Weg B-D-C)

Auf dem von WALKER und ALKALAY ⁶⁰⁾ beschriebenen, in **Schema 4** zusammengefaßten Syntheseweg sollte das Imoniumperchlorat **27** hergestellt werden, dessen Umsetzung mit Diazomethan möglicherweise einen Zugang zum "Homobenzoisochinuclidin"-System eröffnet.

Schema 4



Durchführung:

1. Durch MICHAEL-Addition von Diphenylacetonitril an Acrylnitril wurde das Dinitril 16 erhalten.

2. Da die von oben genannten Autoren beschriebene Hydrolyse des Dinitrils 16 durch 4tägiges Kochen in wässriger Kalilauge nicht optimal schien (der Glaskolben wurde stark angeätzt), wurde diese Umsetzung in Ethylenglycol mit KOH durch lediglich 5stdg. Erhitzen durchgeführt. Die Reinheit der durch Ansäuern gefällten Dicarbonsäure 17 genügte für den Einsatz zur Cyclisierung.

3. Die Cyclisierung von 17 zum Tetralon 18 erfolgte dadurch, daß die feste Substanz in konz. Schwefelsäure gerührt, die Lösung nach dem Stehen über Nacht auf Eis gegossen und die so ausfallenden Produktkristalle gereinigt wurden. Die Ausbeute betrug 46%.

4. Die Veresterung von Carboxylgruppen an quartären C-Atomen, die sterisch behindert sind, erfordert drastische Bedingungen ^{99,100,101}). So konnte die Tetraloncarbonsäure 18 in einer Mischung aus Ethanol, konz. Schwefelsäure und Oleum durch 18stdg. Kochen zum Tetralonester 19 umgesetzt werden.

5. Das Oxim 20 wurde nach einer Standardvorschrift aus dem Tetralon 19 erhalten.

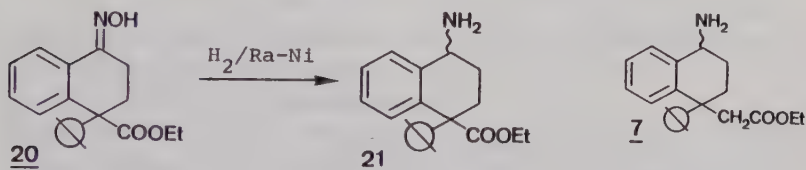
6. Die Hydrierung von 20 erfolgte mit Raney-Nickel bei 60°C entweder bei 50 atm im Autoklaven oder, nicht wesentlich langsamer bei Normaldruck. Im Autoklaven erfolgte der Ringschluß zum Lactam 24 bisweilen schon während der Hydrierung, sodaß dann das in Ethanol schwerlösliche Folgeprodukt in einer SOXLETH-Apparatur mit Methanol aus dem Katalysator extrahiert werden mußte.

99) D.J.RABER und P.GARIANO, Tetrahedron Lett. 1971, 4741

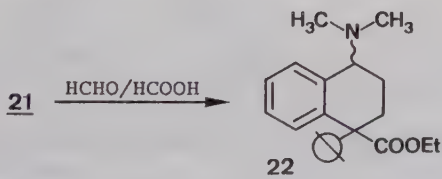
100) J.GRUNDY, B.G.JAMES und G.PATTENDEN, ibid. 1972, 757

101) P.E.PFEFFER, T.A.FOGLIA, P.A.BARR, I.SCHMELZ und L.S.SILBERT, ibid. 1972, 4063

Zur Klärung der Isomerenzusammensetzung konnte die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie beim cis/trans-Gemisch 21 wenig beitragen, da die Methylengruppe an C-1, die bei der homologen Verbindung 7 für die Diastereomeren getrennte Signale liefert (s. Seite 38), fehlt. Sowohl beim Quartett (4,22 ppm) als auch beim Triplet (1,21 ppm) der Ethylesterprotonen ist eine Aufspaltung sichtbar. Wegen der geringen Verschiebungsdifferenz war jedoch eine quantitative Auswertung über die Integrale nicht möglich.



Zur gaschromatographischen Diastereomerentrennung konnte der Aminoester 21 nicht direkt verwendet werden, da cis-21 zur thermischen Cyclisierung befähigt ist. Daher wurde die primäre Aminogruppe zunächst nach LEUCKART-WALLACH in die tertiäre überführt.



Die Verbindung 22 ließ sich selbst auf einer unpolar beschichteten Säule gaschromatographisch nicht in die Diastereomeren auftrennen. Bei den erforderlichen Temperaturen erfolgte Zersetzung.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) (Abb.6) jedoch ließ durch das Auftreten zweier Singulets unterschiedlicher Intensität für die N-Methylgruppen der jeweiligen Isomeren eine Aussage zur Verteilung zu:

Aus dem Integralverhältnis kann ein Anteil von etwa 30% des einen und etwa 70% des anderen Diastereomeren berechnet werden. Auf Grund eines Vergleiches der Esterprotonensignale bei den NMR-Spektren der Verbindungen 7, 21 und 22 sowie der Tatsache, daß die Hydrierung des Oxims 6 einen höheren Anteil der *cis*-Verbindung erbrachte (s. Seite 38, 41 und 43), ist es wahrscheinlich, daß auch hier der 70%-Anteil dem *cis*-Diastereomeren zuzuordnen ist. Dafür spricht zusätzlich die Ausbeute von über 40% Lactam 24 (s. Seite 51), welches nur aus *cis*-21 entstehen kann.

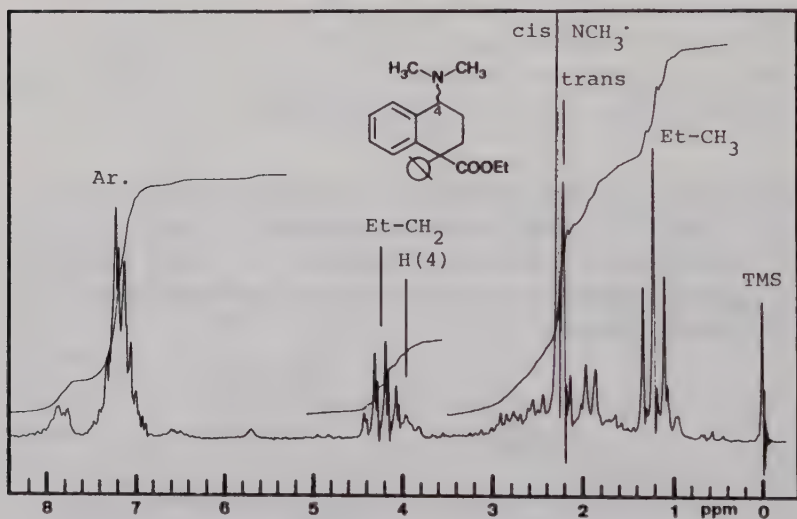


Abb.6 ^1H -NMR-Spektrum von 22 (CDCl_3 , SW 500 Hz)

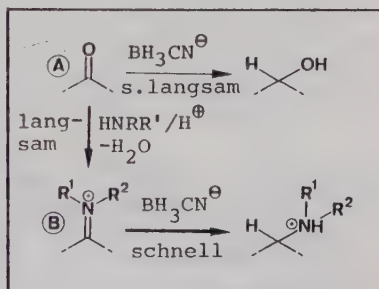
Andere Reduktionsverfahren

Da die reduktive Aminierung von 19 mit Platinoxid und Wasserstoff in Gegenwart des entsprechendenamins wegen der eingeschränkten Carbonyllaktivität des "Benzophenons" ein schlechtes Ergebnis versprach (vergl. die Versuche mit 5

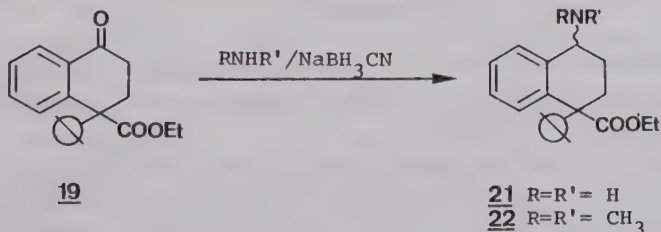
Seite 42), wurde die reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid versucht.

Das Cyanoborhydridanion ist als sehr selektiv wirksames Reduktionsmittel bekannt ^{102,103}, wobei die pH-Abhängigkeit der Reaktion sich vorzüglich zur Kontrolle von Konkurrenzreaktionen eignet. So läuft die Reduktion der Imoniumgruppe (B) bei pH 6-7 durch Cyanoborhydrid sehr schnell ab, während die Carbonylgruppe (A) vom Angriff weitgehend verschont bleibt.

Folglich ist die Anwendung von Natriumcyanoborhydrid zur reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen auch dann geeignet, wenn die Bildung des Imoniumsalzes langsam vonstatten geht.



Der Ketoester 19 wurde in Anwesenheit von Ammoniumacetat mit Natriumcyanoborhydrid 5 Tage lang umgesetzt. Nach saurer Hydrolyse konnte mit Chloroform das Salz 21·HCl extrahiert werden (Ausbeute etwa 20%).



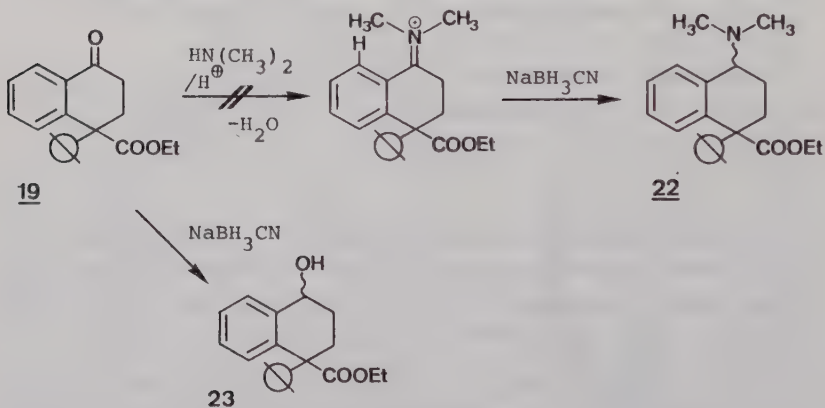
Aus dem ¹H-NMR-Spektrum lassen sich über die Stereoselektivität dieser reduktiven Aminierung keine zuverlässigen Aussagen ableiten.

102) R.F.BORCH, M.D.BERNSTEIN und H.D.DURST, J.Am.Chem.Soc. 93, 2897 (1971)

103) Review: C.F.LANE, Synthesis 1975, 135

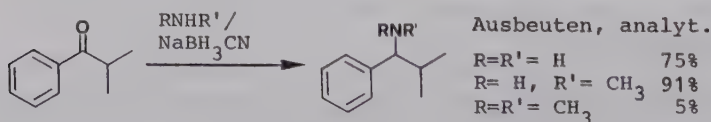
Es wurde daher versucht, die N,N-Dimethylverbindung 22 ebenfalls nach diesem Verfahren herzustellen, um sie mit dem durch katalytische Hydrierung des Oxims 20 und Methylierung erhaltenen Amin vergleichen zu können.

Die reduktive Aminierung von 19 mit Dimethylamin als Aminkomponente ergab nach saurer Hydrolyse im Etherextrakt ein Gemisch mehrerer Substanzen, die mit Hilfe der Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform, Benzol 1:9) getrennt werden konnten. Die zwei Hauptbestandteile wurden als Hydroxyester 23 (durch IR- und ^1H -NMR-Spektrum) und Ausgangsverbindung 19 (DC-Vergleich) identifiziert. Das Entstehen von 22 ließ sich nicht nachweisen.



Offensichtlich ließ die zu große sterische Hinderung bei der Bildung des intermediären Imoniums Salzes die Reaktion zum Amin 22 scheitern.

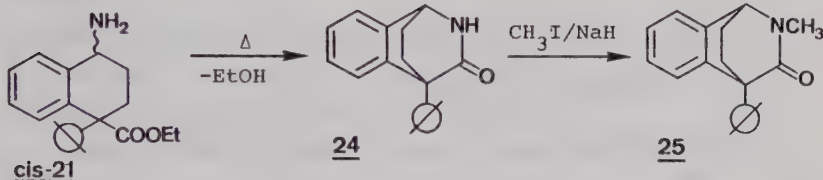
Damit in Einklang stehen Beobachtungen anderer Autoren ¹⁰²⁾, die bei der reduktiven Aminierung von Isobutyrophenon mit Dimethylamin einen starken Ausbeuterückgang gegenüber der Reaktion mit Methylamin oder NH_3 fanden.



Zusammenfassend kann der reduktiven Aminierung mit Cyanoborhydrid in diesem Falle kein Vorteil gegenüber der Oximhydrierung, die eine Gesamtausbeute von über 70% erbringt, bescheinigt werden.

Über Unterschiede in der Diastereomerenverteilung können keine Angaben gemacht werden.

7. Die Cyclisierung des Aminoesters 21 zum Lactam 24 erfolgte, wie bei der homologen Verbindung 7 (Seite 43) beschrieben, durch mehrtägiges Erhitzen des cis/trans-Gemisches auf 100 - 110°C. Durch Etherbehandlung konnte das etherunlösliche Cyclisierungsprodukt vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden.



24 ließ sich aus Methanol umkristallisieren und zeigte den von den Erstautoren ^{59,60}) angegebenen Schmelzpunkt.

Das IR-Spektrum (KBr) (Abb.7) von 24 enthält die N-H-Bande bei 3170 cm⁻¹ und die Lactam-Carbonyl-Bande bei 1670 cm⁻¹. Eine vergleichende Diskussion von Lactam-Daten findet man in Kapitel C 7 Seite 121.

Im bisher noch nicht beschriebenen ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆) (Abb.8) des Lactams 24 erscheinen die Protonen der Aromaten zwischen 6,4 und 7,7 ppm. Das Proton an C-1' ist dabei diamagnetisch abgesetzt. Das Brückenkopfproton H(1) bildet ein Multiplett bei 4,79 ppm, das Proton am Stickstoff ein verbreitertes Dublett bei 8,65 ppm und ist gegen Deuterium austauschbar. Die vier Protonen der Ethanobrücke absorbieren zwischen 1,2 und 2,4 ppm.

8. Die N-Methylierung des Lactams 24 wurde mit Methyljodid und Natriumhydrid als Base durchgeführt. Schmelzpunkt und IR-Spektrum von 25 stimmten mit den Literaturdaten ⁶⁰)

überein. Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung 25 unterscheidet sich von dem der Ausgangsverbindung durch das Auftreten eines Singulett bei 3,04 ppm für die N-Methylprotonen und Fehlen des N-H-Signals.

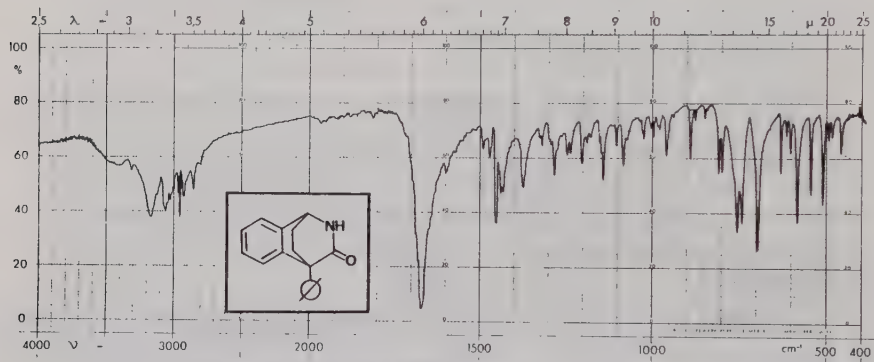


Abb.7 IR-Spektrum von 24 (KBr)

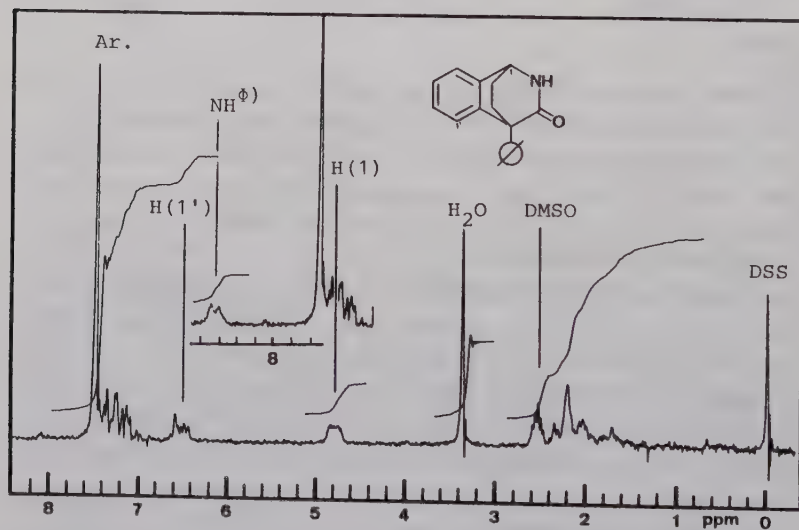
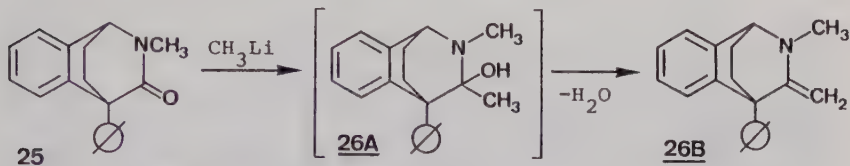


Abb.8 ^1H -NMR-Spektrum von 24 (DMSO-d_6 , SW 500 Hz)

φ) Deuteriumaustausch möglich

9. Die Reduktion der Carbonsäurestufe (Lactam) zur Ketonstufe (α -Carbinolamin - Enamin; s. Kapitel C 8) erfolgte durch reduktive Alkylierung von 25 mit Methyllithium. Nach Hydrolyse konnte aus basischem Milieu das Enamin 26B erhalten und aus Ether umkristallisiert werden.

Schmelzpunkt, IR-Spektrum (Abb.9) und ^1H -NMR-Spektrum (Abb.10) stimmten mit den Literaturdaten ^{59,60} überein.



Eine zusammenfassende Diskussion über die Chemie des hier intermediär auftretenden α -Carbinolamins 26A und anderer Carbinolbasen enthält Kapitel C 8 Seite 128.

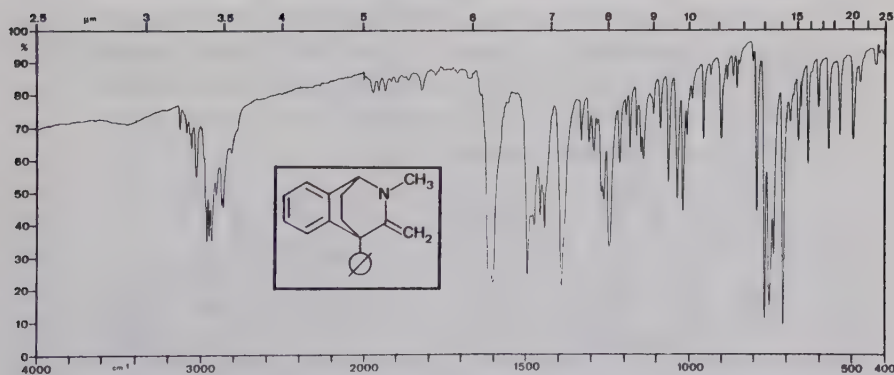


Abb.9 IR-Spektrum von 26B (KBr)

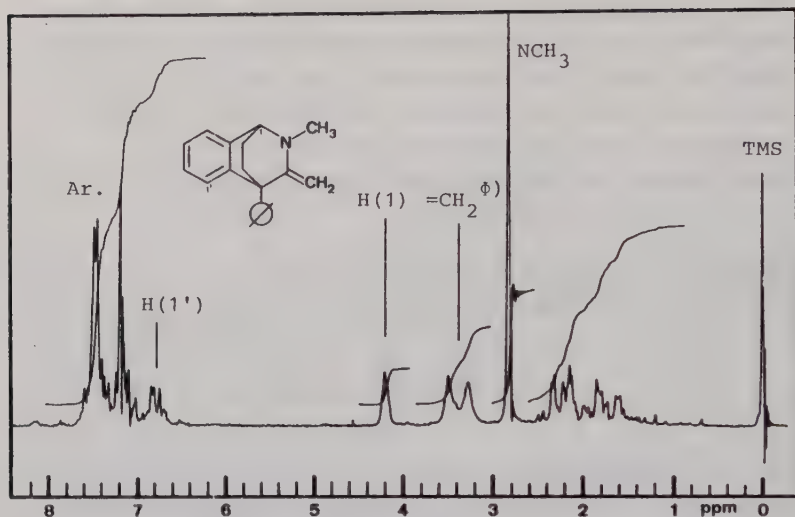
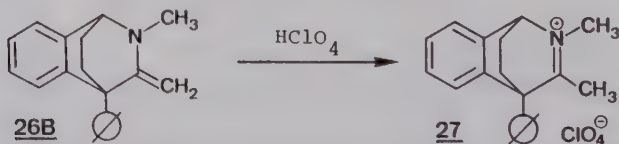


Abb.10 ^1H -NMR-Spektrum von 26B (CDCl_3 , SW 500 Hz)
 ϕ) Deuteriumaustausch möglich

10. Da für die folgenden Umsetzungen (Aziridiniumsals-Bildung) ein Imoniumsalz mit nicht nukleophilem Anion benötigt wurde, sollte aus dem Enamin 26B das Imoniumperchlorat 27 hergestellt werden. Dies gelang durch Versetzen der etherischen Lösung von 26B mit ethanolischer Perchlorsäure. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Essigester/Ethanol umkristallisiert.



Das IR-Spektrum (KBr) (Abb.11) des Imoniumsalzes zeigt neben typischen Perchlorat- und Aromatenbanden eine starke Absorption bei 1634 cm^{-1} , die der Imoniumstruktur zuge-

ordnet wird. Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (DMSO_{d_6}) (Abb.12) bewirken die Aromatenprotonen Signale zwischen 6,6 und 7,8 ppm mit der in diesem System typischen Hochfeldverschiebung von $\text{H}(1')$. Das Brückenkopfproton bildet ein Multiplett bei 6,03 ppm. Das Singulett bei 3,88 ppm wird der Methylgruppe am Stickstoff, das bei 2,29 ppm derjenigen an C-3 zugeordnet.

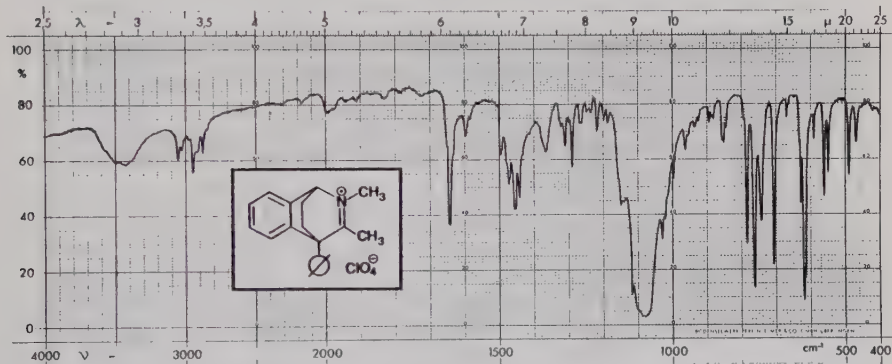


Abb.11 IR-Spektrum von 27 (KBr)

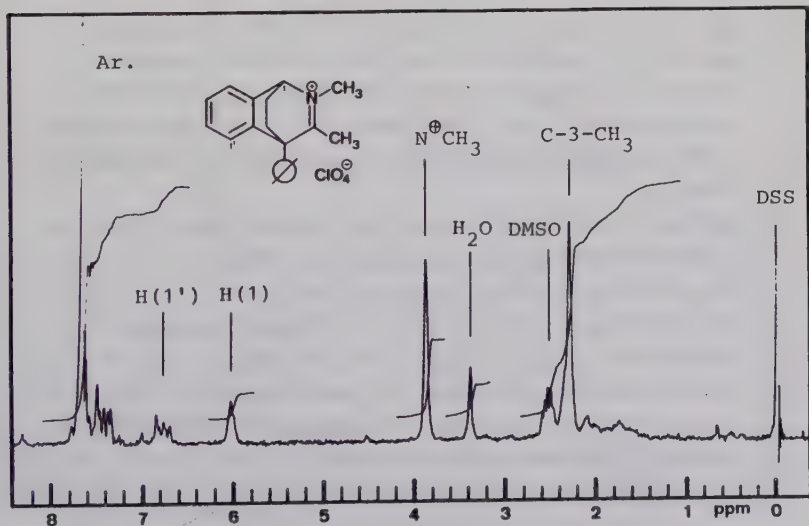
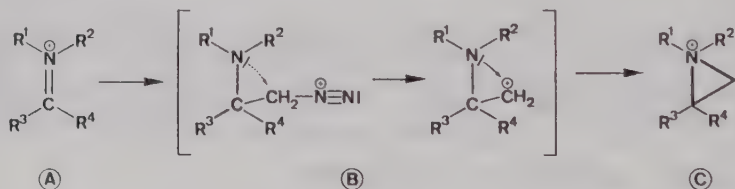


Abb.12 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ von 27 (DMSO_{d_6} , SW 500 Hz)

11. Ringerweiterung des Imoniumsalzes 27 durch DiazomethanAziridiniumsalsze

Die Reaktion von Diazoalkanen mit Imoniumstrukturen wurde von LEONARD entdeckt ¹⁰⁴⁾ und eingehend untersucht (Veröffentl. Reihe: "Small Charged Rings"; Review in deutscher Sprache: ¹⁰⁵⁾).

Im ersten Schritt der Umsetzung mit Diazomethan greift dieses nukleophil das α -Kohlenstoffatom des Imoniumsalzes an. Der Zeitablauf der folgenden Schritte ist ungewiß. Daß die Reaktion ein Stufenprozeß ist, wurde aus der Beobachtung gefolgert, daß sie nicht völlig stereospezifisch abläuft.



Man kann diese Reaktion mit der Diazomethanaddition an Ketone vergleichen, die überwiegend zum Epoxid führt ¹⁰⁶⁾. Wie dort kann das Carbeniumion der Zwischenstufe (B) sich durch Umlagerung oder Wasserstoffverschiebung stabilisieren, bevor der N-C⁺-Ringschluß erfolgt.

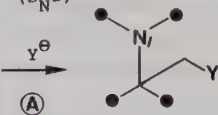
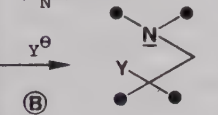
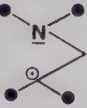
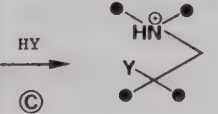
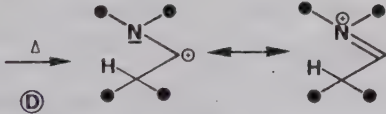
Mit der Aziridiniumion-Bildung konkurrieren also Umlagerungsreaktionen. Erstere wird jedoch in der weitest häufigsten Zahl der Fälle bevorzugt.

Die wichtigsten Reaktionen, die Aziridiniumsalsze eingehen, sind Ringöffnung durch nukleophile Reagenzien, Solvolyse, dipolare Addition und thermische Umlagerung. Einen knappen Überblick gibt Tabelle 1. Während die Mehrzahl der Reaktionen von dem mit dem Aziridiniumion mesomeren Aminocarbeniumion ausgeht, kann die nuk-

leophile Substitution entweder durch den Angriff des Nukleophils auf das am wenigsten gehinderte C-Atom am Aziridininiumion (vermutlich S_N2 -Mechanismus) oder den Angriff am Aminocarbeniumion zu strukturisomeren Verbindungen führen. Dabei kann eine Änderung der Reaktionsbedingungen oder der Struktur des Aziridiniumsalses die ursprünglich bevorzugte Reaktion verhindern.

Tabelle 1

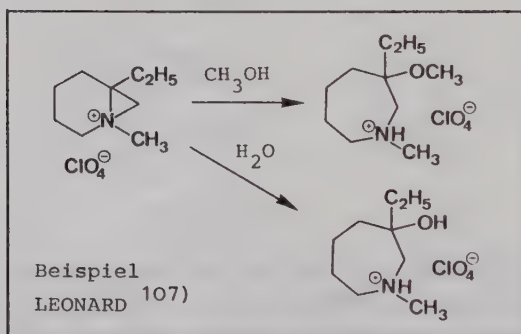
Reaktionen
von
Aziridinium-
salzen

	nukleophile Subst. (S_N2)  (A)	$Y^- =$ CN^- , OCH_3^- , N_3^- , OAc^- , OH^- , Cl^- , Br^- , Hydrid
	nukleophile Subst. (S_N1)  (B)	
	Solvolyse  (C)	$HY =$ H_2O , ROH , $RCOOH$
	thermische Umlagerung  (D)	
dipolare Addition ¹⁰⁵⁾		

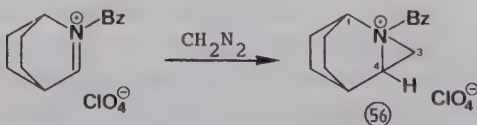
- 104) N.J.LEONARD und K.JANN, J.Am.Chem.Soc. **84**, 4860 (1962)
 105) D.R.CHRIST und N.J.LEONARD, Angew.Chem. **81**, 953 (1969)
 106) C.D.GUTSCHE in: R.ADAMS, A.H.BLATT, A.C.COPE, D.Y.CURTIN, F.G.McGREW und C.NIEMANN Eds., Org.Reactions Vol.8, S. 364, John Wiley and Sons, New York (1954)

Um die Spaltung von Aziridiniumionen zur Ringerweiterung einsetzen zu können, müssen folgende Voraussetzungen gegeben sein:

- Eine C-N[⊕]-Bindung des Aziridiniums muß endocyclisch in dem zu erweiternden Ring liegen.
- Die Öffnungsreaktion muß nach dem S_N1-Mechanismus (s. Tabelle 1 Weg (B) oder (C)) ablaufen. Dabei bedient man sich am besten der Solvolyse in neutralem Medium, da diese mit nur wenigen Ausnahmen zum gewünschten Produkt führt.
- Das Anion des Aziridiniumsalzes darf selbst keine nukleophilen Eigenschaften haben. Es werden daher meist Perchlorate oder Trifluoroborate eingesetzt.



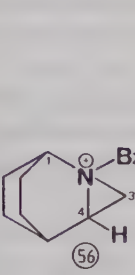
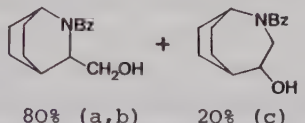
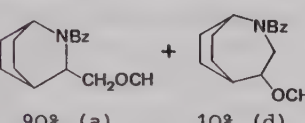
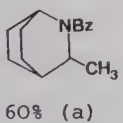
Versuche, mit dieser Reaktion vom 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-System zum 2-Azabicyclo[3.2.2]nonan-System zu gelangen, wurden in unserer Arbeitsgruppe von SCHNEIDER und DECHOW^{78,79)} begonnen und von RIETHMÜLLER⁸⁰⁾ fortgeführt.



107) N.J.LEONARD, K.JANN, J.V.PAUKSTELIS und C.K.STEINHARDT, J.Org.Chem. 28, 1499 (1963)

RIETHMÜLLER erhielt als Hauptkomponente bei verschiedenen Umsetzungen des Aziridiniumsals (56) (s. Tabelle 2) stets das nicht ringerweiterte Produkt.

Tabelle 2

Ergebnis RIETHMÜLLER 80)	Durch Solvolyse bzw. Hydrierung erhaltene Verbindungen (Basen, quant.Nachweis: GC)
	
	
	
	(a) Nachweis: $^1\text{H-NMR}$ (b) Nachweis: MS (c) Nachweis: $^1\text{H-NMR}$ aus Gemisch (d) Struktur vermutet

Die Frage, ob dieser Unterschied zu den Ergebnissen der LEONARD-Gruppe auf die Überbrückung des Ringsystems oder die fehlende Substitution am α -Kohlenstoff und die dadurch bedingte geringere Stabilität des mesomeren Aminocarbeniums zurückzuführen war, konnte damals nicht beantwortet werden.

Das Imoniumperchlorat 27, das in α -Position eine Methylgruppe besitzt, sollte geeignet sein, durch Umsetzung mit Diazomethan zur Klärung dieser Frage beizutragen.

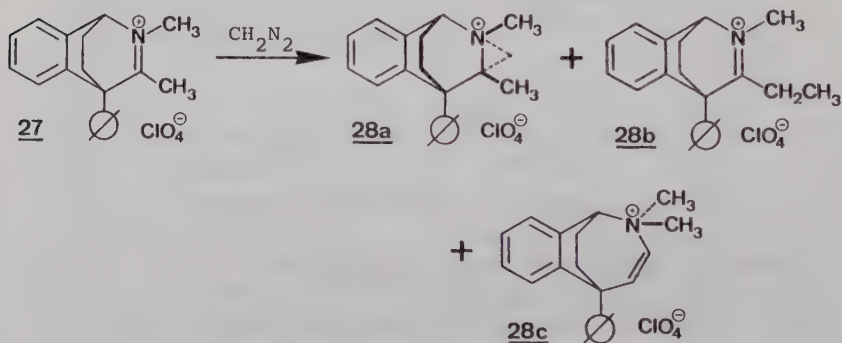
Durchführung:

Die Umsetzung des Imoniumperchlorats 27 mit etherischer Diazomethanlösung in Methylenchlorid bei 0°C und Erwärmen auf Raumtemperatur erbrachte nach dem Einengen des Lösungsmittels und Abkühlen im Tiefkühlschrank weiße Kristalle.

Die Elementaranalyse zeigte, daß das Produkt gegenüber der Ausgangsverbindung eine Methylengruppe mehr enthielt.

Im IR-Spektrum (KBr) dieser Substanz ist eine Bande bei 1640 cm^{-1} vorhanden, die auf eine Imoniumgruppierung hinweist, bei Vorliegen des reinen Aziridiniumsalzes jedoch fehlen müsste.

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{DMSO-}d_6$) (Abb.13) zeigt, daß das Produkt der Methylenaddition aus mehreren Verbindungen besteht. Mit Hilfe der Daten dieses Spektrums wurden drei Hauptbestandteile des Gemisches 28 ermittelt.



Im folgenden werden zunächst die Einzelspektren (Abb.14, 15 und 16) der drei Verbindungen dem Spektrum des Gemisches (Abb.13) gegenübergestellt und interpretiert.

Zur Aufnahme der Einzelspektren konnte das Imoniumperchlorat 28b auf einem anderen Wege dargestellt (s. Seite 78), und das Enamoniumperchlorat 28c aus dem Gemisch abgetrennt werden (s. Seite 77). Das rekonstruierte Spektrum des Aziridiniumperchlorats 28a wurde durch Vergleich der Integrale bei verschiedenen Anteilen der Einzelverbindungen im

Spektrum des Gemisches 28 und durch Berücksichtigung von Daten anderer Aziridiniumsalze erhalten.

Die Zuordnungen der Signale im Spektrum der Abb.13 werden durch ein 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum [†]) (Abb.17) bestätigt. Gleichzeitig weist dieses jedoch auf die Anwesenheit weiterer Verbindungen - wenn auch in geringer Menge - im Gemisch hin.

Im rekonstruierten Protonenresonanzspektrum des Aziridiniumsalzes 28a (Abb.14) können folgende Zuordnungen getroffen werden:

Die Protonen der N-Methylgruppe absorbieren bei 3,37 ppm, die der C-4-Methylgruppe bei 1,39 ppm jeweils als Singulett. Die Protonen des Aziridinringes bilden als AB-Signal zwei Dubletts mit einer geminalen Kopplungskonstante von 5 Hz, eines bei 2,93 ppm, das andere bei 2,38 ppm (vergl. Abb.17). Das Brückenkopfproton erscheint als Multiplett bei 5,20 ppm, die Aromaten zeigen Signale zwischen 7,2 und 7,8 ppm, H(1') jedoch ist nach 6,4 ppm abgesetzt.

Der Vergleich der erhaltenen Daten mit denen des im Bereich des Dreirings strukturell ähnlichen Aziridiniumsalzes (57) (s. Tabelle 3 Seite 65) zeigt eine Übereinstimmung in der Kopplungskonstante der Aziridinringprotonen (5 Hz) und in der relativen Lage der einzelnen Signale zueinander. Die chemischen Verschiebungen unterscheiden sich bei beiden Verbindungen, da bei 28a durch die Anwesenheit von Aromaten und den starren Bau des Grundgerüsts Anisotropieerscheinungen auftreten.

(Fortsetzung Seite 65)

†) Das Spektrum wurde mit dem Gerät Bruker WM 250 aufgenommen. Für die Aufnahme danke ich Herrn Dr.D.Hunkler, Chem. Laboratorium, Freiburg.

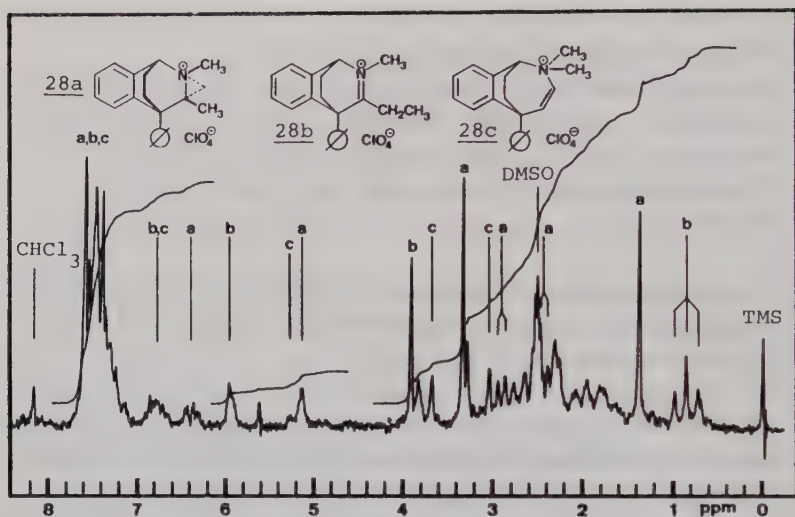


Abb.13 ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches **28** (DMSO- d_6 /CDCl $_3$ 3:1, SW 500 Hz)

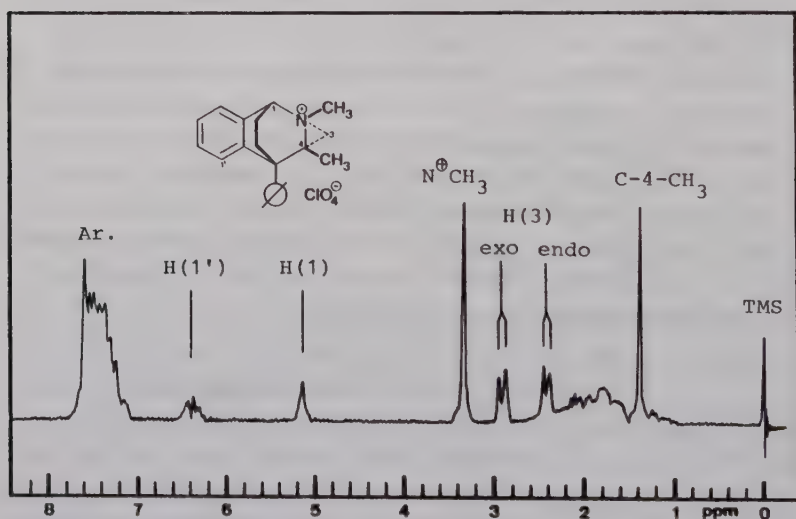


Abb.14 Rekonstruiertes ^1H -NMR-Spektrum von **28a** (SW 500 Hz)

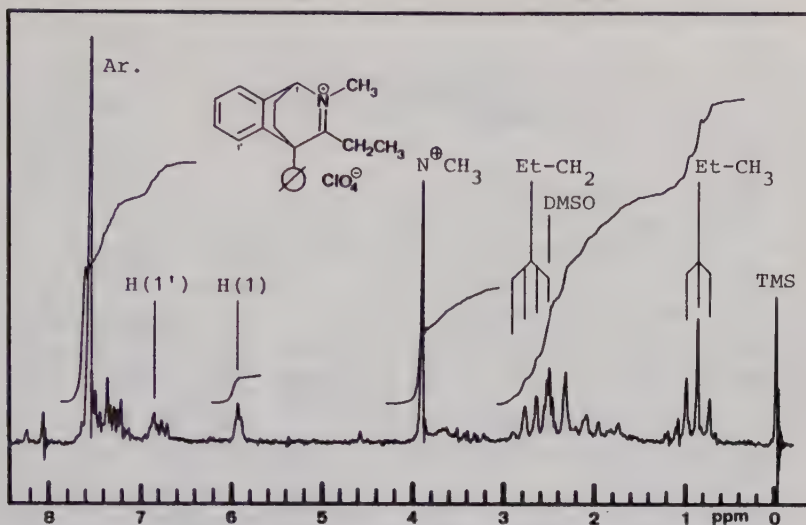


Abb.15 ¹H-NMR-Spektrum von 28b (DMSO_{d6}/CDCl₃ 3:1, SW 500 Hz)

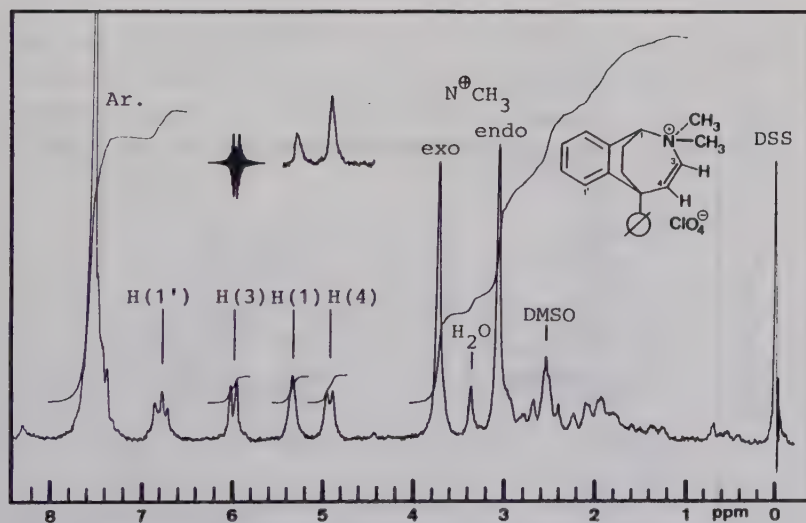


Abb.16 ¹H-NMR-Spektrum von 28c (DMSO_{d6}, SW 500 Hz)
Freq.Sweep-Entkopplung bei 360 Hz

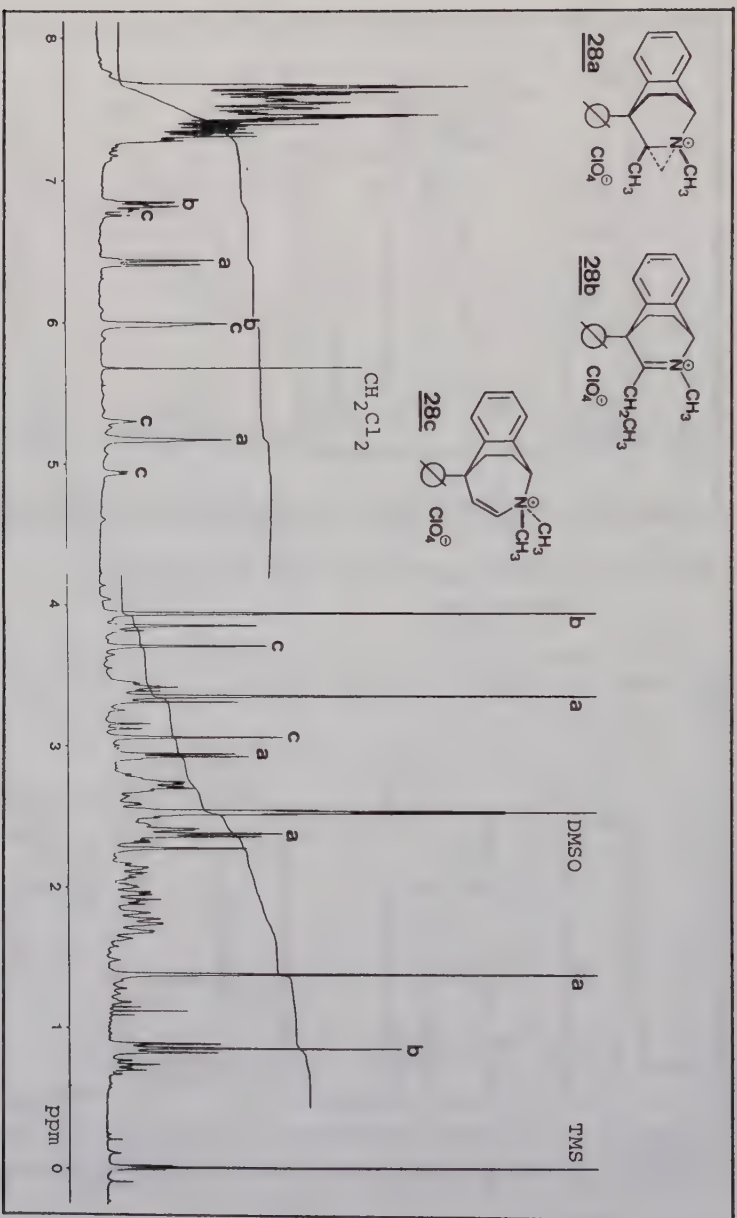
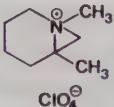
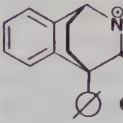
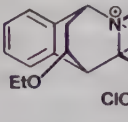
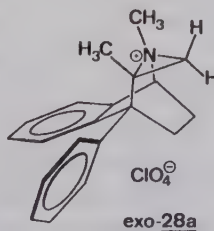
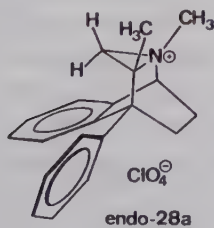


Abb. 17 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches **28** (DMSO- d_6 /CDCl $_3$ 3:1, SW 2000 Hz)

Tabelle 3 δ -Werte im ^1H -NMR-Spektrum 1,2-dimethylsubstituierter Aziridiniumsalze

Substanz (Lös.mittel)	N-CH ₃	Aziridin (AB)		C-CH ₃
 (57) (CH₂Cl₂) LEONARD 108)	3,15 ppm	3,22 ppm	2,96 ppm	1,73 ppm
 <u>28a</u> (DMSO-d₆/ CDCl₃)	3,37 ppm	2,93 ppm	2,38 ppm	1,39 ppm
 <u>50</u> (DMSO-d₆/ CDCl₃) (s. Seite 81)	3,24 ppm	2,80 ppm	1,99 ppm	1,84 ppm

Die genaue Betrachtung dieser Anisotropieeinflüsse läßt Schlüsse auf die Stereochemie der Verbindung 28a zu: Wegen des unsymmetrischen Molekülaufbaus sind zwei Diastereomere (aus jeweils zwei Enantiomerenpaaren) denkbar.



So ergibt der Angriff des Diazomethans (vergl. Mechanismus Seite 56) von der Seite der Ethanobrücke das exo-Produkt, von der Benzenobrücke her das endo-Produkt. Ein stereoselektiver Ablauf der Reaktion widerspricht nicht den Angaben über die Mehrstufigkeit des Reaktionsmechanismus (Kasten Seite 56/57), da eine Drehung um die Bindung N—C-3 wegen deren Anteil am bicyclischen System nicht möglich ist. Im vorliegenden Falle sollte der Angriff des Diazomethans von der Benzenobrücke als der weniger gehinderten Seite erfolgen und das endo-Produkt liefern.

Das ^1H -NMR-Spektrum gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen beider Diastereomeren. Dies wird vor allem deutlich im Bereich der C-4-Methylgruppe (1,39 ppm). Hier sollte sonst für jedes Diastereomere ein Singulett vorhanden sein. Die Aziridinprotonen der Verbindung 28a sind gegenüber denen der Verbindung (57) (Tabelle 3) stark abgeschirmt. Dies spricht eindeutig für das Vorliegen des endo-Isomeren, bei dem eines dieser Protonen weit in den abschirmenden Anisotropiebereich des anellierten Aromaten ragt (Abb.18,19) (vergl. dazu auch die Signallage von H(3a) bei 54, Abb.44 Seite 149).

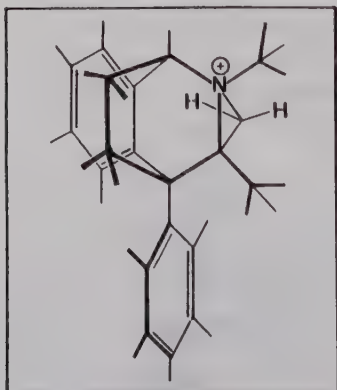


Abb.18 Modell von endo-28a

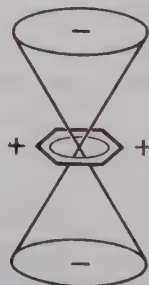
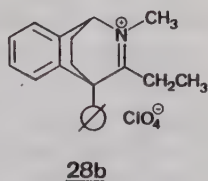


Abb.19 Anisotropie-Effekt des Phenylringes

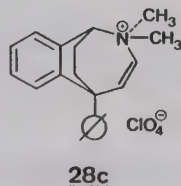
Nur einen geringen Unterschied zu (57) weist die Signallage der N-Methylgruppe auf.

Das Singulett der C-4-Methylgruppe ist deutlich nach höherem Feld verschoben. Die Modellbetrachtung (Abb.18) zeigt, daß diese im beschirmenden Anisotropiebereich des rotationsbehinderten Phenylringes am Brückenkopf liegt. Eine entsprechende Beschirmung erfahren vergleichsweise die C-3-Alkylgruppen der Imoniumsalsze 27 (Abb.12 Seite 55) und 28b (Abb.15 Seite 63). Bei dem am Brückenkopf (C-5) unsubstituierten Aziridiniumsalsz 50 (Tabelle 3) hingegen fehlt dieser Effekt.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Imoniumsalszes 28b (Abb.15 Seite 63) (unabhängige Synthese Seite 78) zeigt ein Singulett bei 3,99 ppm für die N-Methylprotonen, ein Multiplett bei 6,04 ppm für das Brückenkopfproton, ein Triplet bei 0,88 ppm und ein Quartett (verbreitert) bei 2,76 ppm für die Protonen der Ethylgruppe. Die Aromatenprotonen absorbieren zwischen 6,7 und 8,0 ppm mit der typischen diamagnetischen Verschiebung von $\text{H}(1')$.



Im ^1H -NMR-Spektrum des Enammoniumsalszes 28c (Abb.16 Seite 63) (die Abtrennung aus dem Gemisch 28 wird auf Seite 77 beschrieben) ergeben die Protonen der N-Methylgruppen ein Singulett bei 3,74 ppm und eines bei 3,08 ppm. Dabei dürfte die endo-Methylgruppe, die in den beschirmenden Anisotropiebereich des anellierten Aromaten ragt, das Signal bei höherem Feld erzeugen. Die vinylischen Protonen erscheinen als Dubletts ($\text{H}(3)$: 6,00 ppm; $\text{H}(4)$: 4,94 ppm) mit einer für cis-Kopplungen typischen Konstante von 4 Hz.



Die Mengenverhältnisse der beschriebenen Verbindungen differierten bei verschiedenen Ansätzen. Aus dem Integral der Protonenresonanzspektren ließ sich folgende gemittelte Zusammensetzung im Gemisch 28 berechnen:

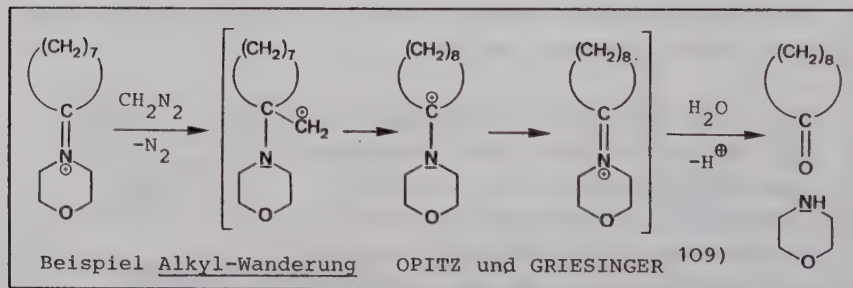
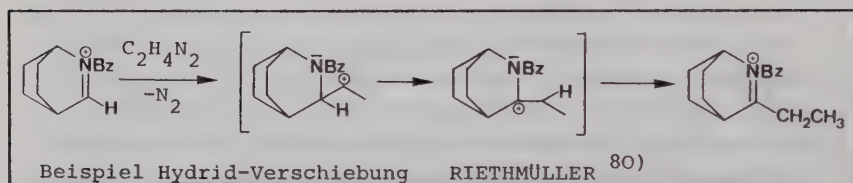
28a: 46%

28b: 45%

28c: 9%

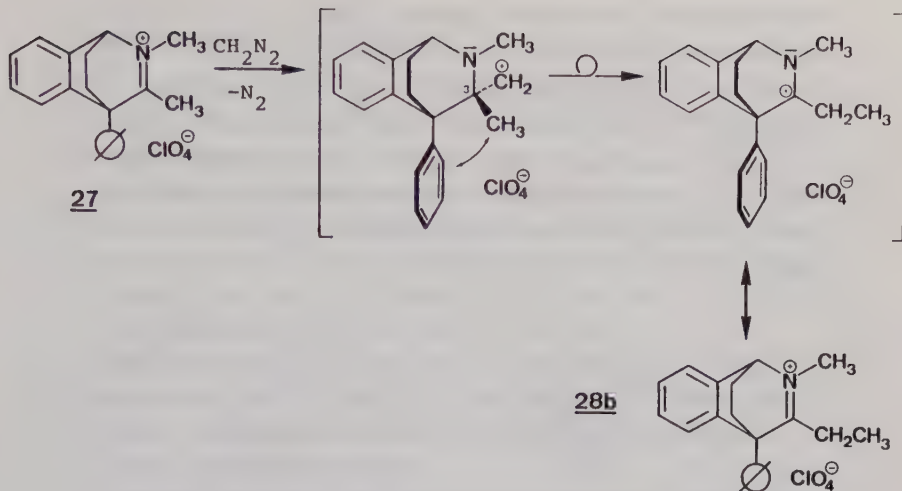
Überlegungen zur Entstehung der Verbindungen 28a, 28b, 28c

Wie aus dem Reaktionsmechanismus der Diazoalkanumsetzung mit Imoniumverbindungen (Kasten Seite 56/57) hervorgeht, kann, bevor der Stickstoff sein freies Elektronenpaar zur Aziridinbildung zur Verfügung stellt, durch Hydridverschiebung oder Alkylwanderung eine Stabilisierung des Übergangszustands eintreten.



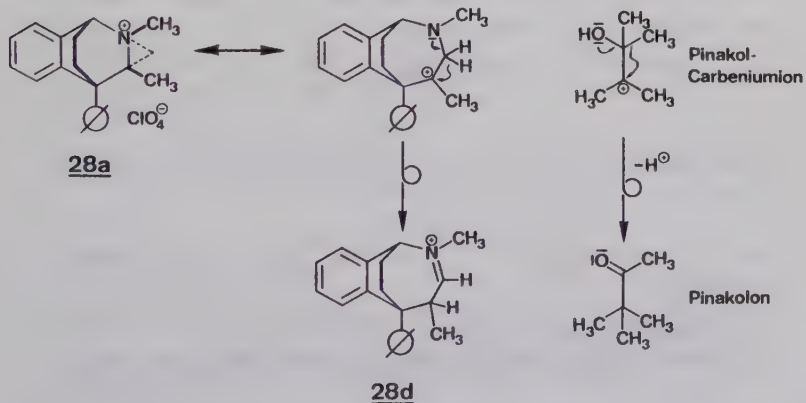
Das hohe Ausmaß dieser Nebenreaktion beim Imoniumsalz 27 mag damit zusammenhängen, daß die Methylgruppe an C-3, durch Wechselwirkung mit dem Brückenkopf-aromaten abgestossen, gerne ihren Platz verläßt.

109) G.OPITZ und A.GRIESINGER, Justus Liebigs Ann.Chem. 665, 101 (1963)



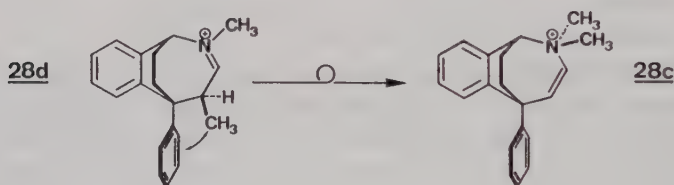
Als Erklärung für das Entstehen des Enammoniumsalzes **28c** könnte die "thermische Umlagerung" von Aziridiniumsalzen (s. Tabelle 1 Seite 57) mit nachfolgender 1,3-Umlagerung einer Methylgruppe dienen.

Zur "thermischen Umlagerung", die formal von dem zum Aziridinium mesomeren Aminocarbeniumion ausgeht, besteht eine Analogie in der Pinakol-Pinakolon-Umlagerung.



Die besonderen sterischen Verhältnisse des bicyclischen Grundsystems könnten durch Veränderung der thermodynamischen und kinetischen Parameter ein Ablaufen dieser "thermischen Reaktion" bereits bei Raumtemperatur ermöglichen.

Die 1,3-Umlagerung vom Imoniumsalz 28d zum Enammoniumsalz 28c ist im Prinzip bekannt. Die Rückreaktion findet in manchen Fällen bei der Alkylierung von Enaminen (s. Kasten Seite 71) statt.



Der Grund dafür, daß diese Umlagerung eintreten kann, dürfte auch hier wieder in der Abstoßung der wandernden Methylgruppe durch den Brückenkopf- π -Systeme zu suchen sein.

-
- 110) G.H.ALT in: A.G.COOK Ed., Enamines, S.115 ff, Marcel Dekker, New York (1969)
 - 111) R.L.HINMAN, Tetrahedron 24, 185 (1968)
 - 112) K.C.BRANNOCK und R.D.BURPITT, J.Org.Chem. 26, 3576 (1961)

Alkylierung von Enaminen ¹¹⁰⁾

In Enaminen kann das freie Elektronenpaar des Stickstoffs mit den π -Elektronen der Doppelbindung in Wechselwirkung treten.

Enamine sind daher im allgemeinen weniger basisch als die entsprechenden Amine.

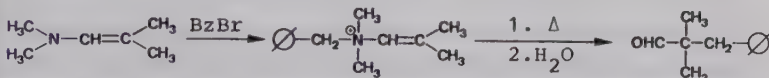
Eine Ausnahme bilden α -alkylsubstituierte Enamine, da hier die Substitution die konjugierte Säure stabilisiert ¹¹¹⁾.

Die Basizität kann auch bei sterischer Behinderung der Mesomerie (vor allem in polycyclischen Systemen) verstärkt sein, wobei charakteristische Eigenschaften des Enamins verloren gehen.

Enamine besitzen zwei nukleophile Zentren, können also sowohl am Stickstoff als auch am β -Kohlenstoff alkyliert werden. Die Leichtigkeit dieser Reaktion und der Ort der Alkylierung hängen hauptsächlich ab:

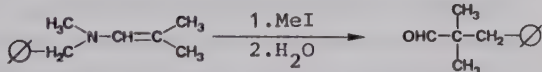
- von der Basizität des Enamins
- von der Art des Alkylierungsmittels
- von der Art des Lösungsmittels.

Es gibt einige wenige Beispiele, bei denen nachgewiesen werden konnte, daß zunächst eine N-Alkylierung, anschließend aber eine Umlagerung zum C-alkylierten Produkt eintrat (bei der Protonierung von Enaminen ist dieser Ablauf die Regel ¹¹⁰⁾):

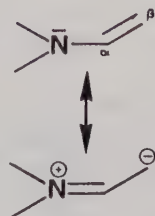


Beispiele

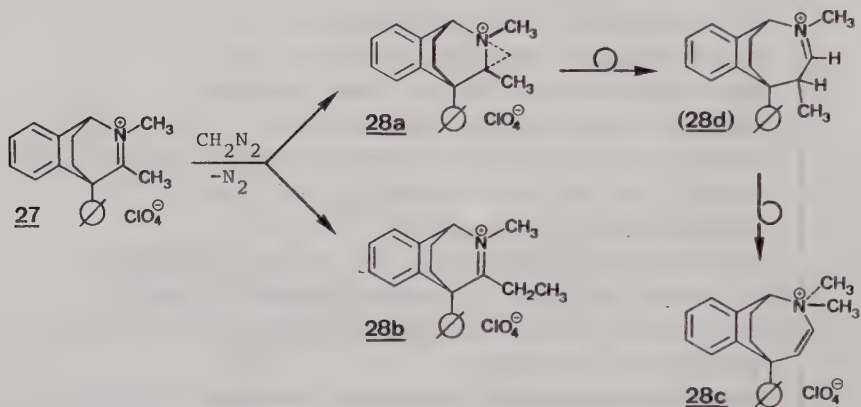
BRANNOCK und
BURPITT ¹¹²⁾



Über die Art und den Mechanismus dieser Umlagerung ist nichts bekannt; möglicherweise findet sie intermolekular statt.



Die Zusammenfassung der in diesem Abschnitt bisher beschriebenen Befunde und Überlegungen ergibt folgendes Bild:



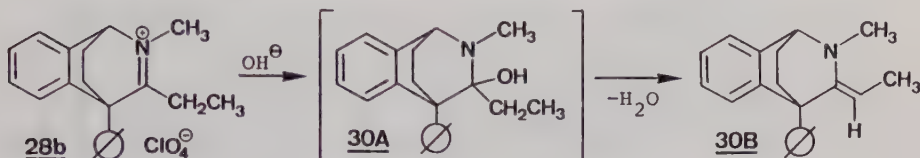
Die Umsetzung des Imoniumperchlorats **27** mit Diazomethan führt einerseits zum Aziridiniumsalz (endo-) **28a**, andererseits zum Imoniumsalz **28b**. Ersteres vermag wahrscheinlich über das Imoniumsalz **28d** zum Enammoniumsalz **28c** umzulagern. Die Strukturen von **28a**, **28b** und **28c** wurden $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelt.

Eine weitergehende Aufklärung der Reaktions- und Umlagerungsmechanismen, wie sie z.B. durch Markierung mit ^{13}C und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie möglich wäre, konnte im Rahmen dieser Dissertation nicht durchgeführt werden.

Hinweise auf die Richtigkeit der auf den Seiten 68 - 70 angestellten Überlegungen geben die entsprechenden Umsetzungen mit unterschiedlich substituierten Verbindungen, die auf Seite 79 ff beschrieben werden.

Umsetzungen ausgehend vom Gemisch 28

12. Das feinverriebene Gemisch 28 wurde in 8proz. Natronlauge suspendiert und mit Ether extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase enthielt das Enamin 30B.



Das IR-Spektrum (Film) von 30B zeigt eine relativ schwache Bande bei 1645 cm^{-1} für die Enamindoppelbindung.

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.20) enthält folgende Signale: ein Singulett bei 2,36 ppm für die Protonen der N-Methylgruppe, ein Multiplett bei 4,04 ppm für das Brückenkopfproton. Die Ethylidengruppierung liefert ein Quartett bei 4,22 ppm und ein Dublett bei 1,55 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 7 Hz. Bei Zusatz von D_2O wird das vinyliche Proton gegen Deuterium ausgetauscht (vergl. 26B, Abb.10 Seite 54; s. Kapitel C 8 Seite 133). Das Dublett der koppehenden Methylgruppe wird dadurch zum Singulett. Die Abb.20 zeigt den Bereich um 1,5 ppm 2 und 5 min nach D_2O -Zugabe. Nach dieser Zeit sind auch weitere Veränderungen im Spektrum festzustellen, die von einer Erhöhung des Anteils an offenkettigem Aminoketon im Gleichgewicht herrühren dürften (mehr darüber in Kapitel C 8 Seite 128).

Bezüglich der Stereochemie läßt das Protonenspektrum erkennen, daß nur eines der möglichen E- oder Z-Isomere vorliegt. Eine eindeutige Zuordnung ist aus den Daten des NMR-Spektrums nicht möglich. Modellbetrachtungen lassen es aber plausibel erscheinen, daß wegen der andernfalls auftretenden äußerst ungünstigen Lage der Methylgruppe zum Brückenkopf aromaten das Z-Isomere entstanden ist.

Sowohl das IR- als auch das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ sind identisch mit denjenigen der auf dem Wege der reduktiven Lactamalkylierung hergestellten Vergleichssubstanz 30B (s. Seite 79).

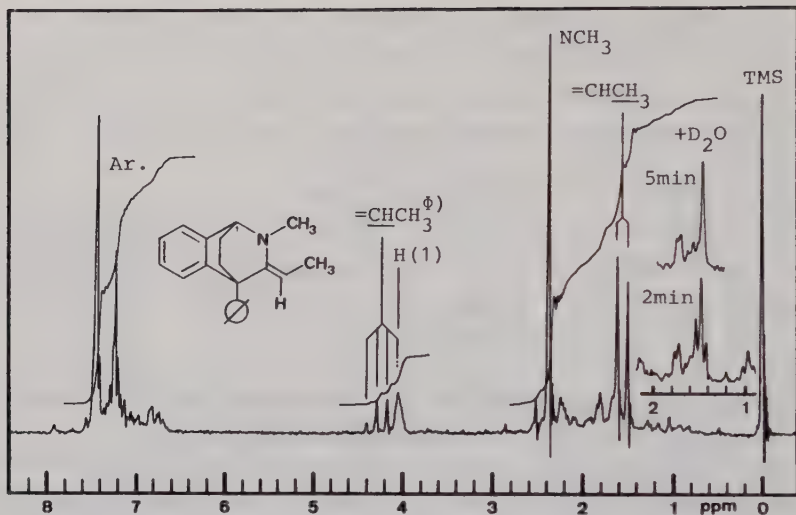
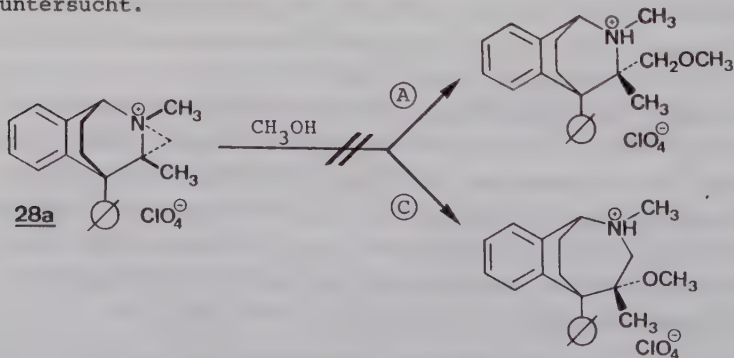


Abb.20 ^1H -NMR-Spektrum von 3OB (CDCl_3 , SW 500 Hz)

φ) Deuteriumaustausch möglich

13. Zur Durchführung der Methanolyse (s. Seite 58) des Aziridiniumsalzanteils am Gemisch 28 wurde dieses feinverrieben in wasserfreiem Methanol suspendiert und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Produkt wurde NMR-spektroskopisch untersucht.



Das ¹H-NMR-Spektrum enthielt nach wie vor die Signale des Aziridiniumsalzes und war nicht verändert.

Die dadurch aufgezeigte Stabilität von 28a gegenüber Methanol kann folgendermaßen erklärt werden:

● Für eine Ringspaltung nach Weg (A) (s. Tabelle 1 Seite 57) besitzt Methanol keine ausreichende Nukleophilie.

● Der bei der Solvolyse gewöhnlich ablaufende Weg (C) (s. Tabelle 1) ist wegen der sterischen Behinderung des Nukleophils durch den Brückenkopfaromaten blockiert (vergl. Abb.18 Seite 66 und Abb.23 Seite 83).

Bisher konnte jedoch keine Erklärung für das Ausbleiben einer Umlagerung zum Enammoniumsalz 28c bei dieser "thermischen Behandlung" gefunden werden, was den auf Seite 69 formulierten Überlegungen in gewisser Weise widerspricht.

14. Die alkalische Hydrolyse des Aziridiniumsalzanteils im Gemisch 28 wurde in verd. Natronlauge durchgeführt. Nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde abgekühlt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es verblieb ein Öl, das wie folgt untersucht wurde:

Gaschromatographie war nur unter Zersetzung möglich (starke Erhöhung der Basislinie); das Chromatogramm enthielt aber mindestens vier deutliche Peaks.

Das IR-Spektrum (Film) zeigte Banden um 3500 cm^{-1} (breit: OH, NH), bei 1710 cm^{-1} (Keton) und 1645 cm^{-1} (Enamin).

Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) (Abb.21) setzt sich ebenfalls aus Überlagerungen von Einzelsubstanzspektren zusammen.

Die folgende Interpretation ist entsprechend unsicher (vergl. dazu die Hydrolyse von 50 auf Seite 86 und Kasten Seite 83).

Das Spektrum zeigt deutlich die Anwesenheit des Enamins 30B. Ein Singulett bei 0,83 ppm gibt einen Hinweis auf den Aminoalkohol 29a. Die zugehörige N-Methylgruppe sollte dann

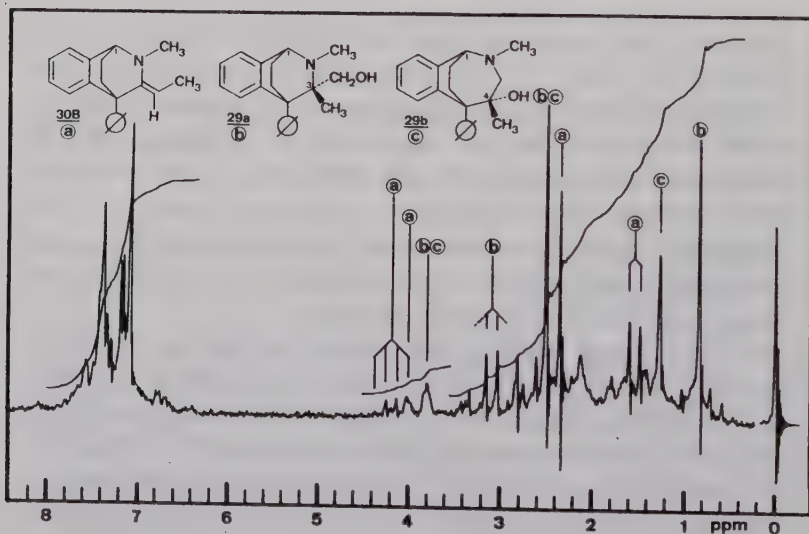
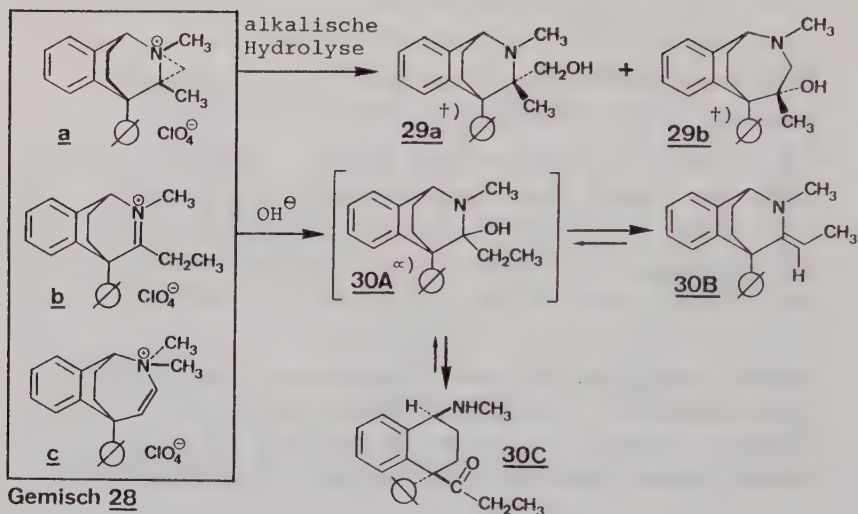


Abb. 21 ^1H -NMR-Spektrum der Basenfraktion bei der alkalischen Hydrolyse des Gemisches 28

†) zur Stereochemie von 29a u. 29b vergl. Kasten Seite
 α) zum Carbinolbasengleichgewicht 30 siehe Kapitel C 8

das Singulett bei 2,50 ppm, die Hydroxymethylengruppe das AB-Signal bei 3,10 ppm und das Brückenkopfproton das Multiplett bei 3,80 ppm bilden.

Das Singulett bei 1,26 ppm ließe sich auf die Methylgruppe an C-4 des ringerweiterten Aminoalkohols 29b zurückführen.

Eine Trennung der Einzelverbindungen gelang vor allem wegen der geringen Substanzmenge nicht.

15. Bei der alkalischen Hydrolyse des Gemisches 28 verblieb bei der Extraktion ein Rest, der sich weder in der etherischen noch in der wässrigen Phase löste. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen erwies sich dieser als das Enammoniumperchlorat 28c.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigte die typische Perchloratbande und im 6μ -Bereich nur undeutliche Banden bei 1630 und 1655 cm^{-1} . Die Erfahrung, daß in Enammoniumverbindungen die Doppelbindung keine oder nur geringe Absorptionen bewirkt, wurde von verschiedenen Autoren mitgeteilt ^{113,114}). Eine Erklärung dafür ist nicht gefunden worden.

Das ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung ist auf Seite 63 abgebildet (Abb.16) und auf Seite 67 beschrieben.

16. Durch N-Demethylierung sollte versucht werden, aus 28c das Enamin 31 herzustellen.

Dazu wurde ein Verfahren zur Demethylierung von Quartärsalzen gewählt, das gute Ausbeuten versprach, einfach in der Aufarbeitung und im Halbmikromaßstab durchzuführen war ¹¹⁵). 28c wurde nach dieser Vorschrift in Dimethyl-

113) N.J.LEONARD, A.S.HAY, R.W.FULMER und V.W.GASH, J.Am.Chem.Soc. 77, 439 (1955)

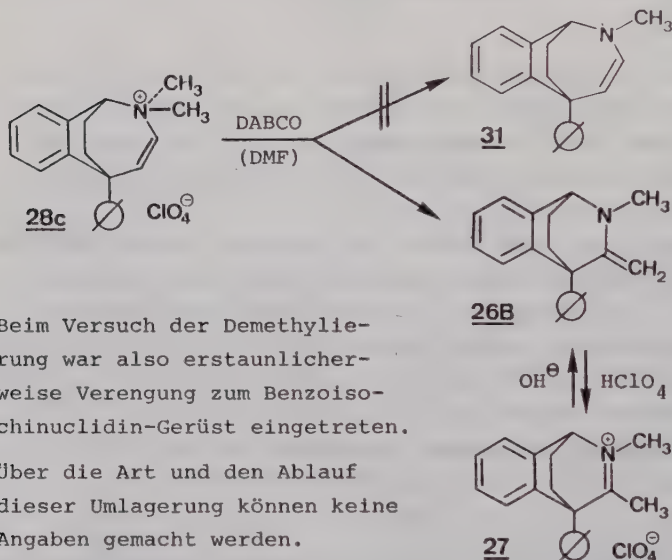
114a) G.OPITZ und H.MILDENBERGER, Justus Liebigs Ann.Chem. 649, 26 (1961)

114b) G.OPITZ und H.MILDENBERGER, ibid. 649, 47 (1961)

115) TSE-LOK HO, Synthesis 1972, 702

formamid mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von Wasser wurde die entstandene Base mit Benzol extrahiert und mit ethanolischer Perchlorsäure als Salz gefällt.

Dieses Perchlorat sowie die daraus durch Alkalisieren wieder in Freiheit gesetzte Base erwiesen sich, wie aus dem Vergleich der IR- und ^1H -NMR-Spektren hervorging, als das Imoniumsalz 27 bzw. das Enamin 26B.



Beim Versuch der Demethylierung war also erstaunlicherweise Verengung zum Benzoisochinuclidin-Gerüst eingetreten.

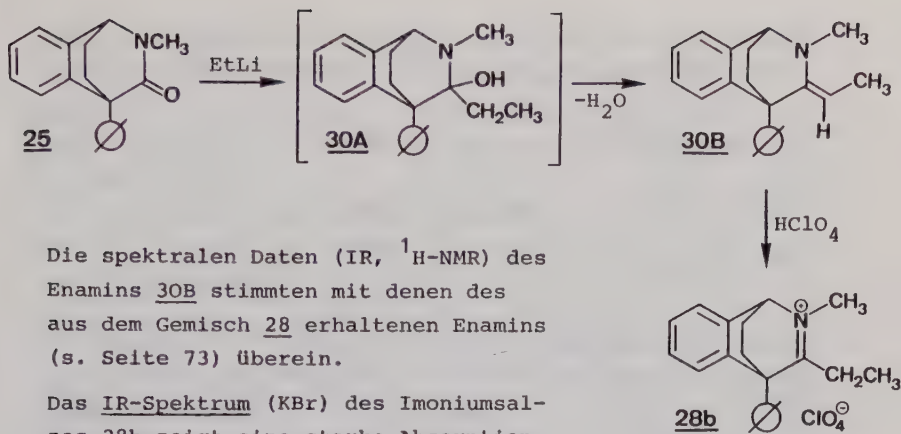
Über die Art und den Ablauf dieser Umlagerung können keine Angaben gemacht werden.

17. Synthese der Vergleichssubstanz 28b

Die Herstellung des Enamins 30B und des Imoniumsalzes 28b erfolgte analog der Synthese von 26B und 27 (s. Seite 53 und 54).

Das Lactam 25 wurde mit Ethyllithium (aus Ethylbromid und Lithiumdraht ¹¹⁶) umgesetzt und das erhaltene Enamin 30B mit ethanolischer Perchlorsäure in das Imoniumperchlorat 28b überführt.

116) D.BRYCE-SMITH und E.E.TURNER, J.Chem.Soc.(London) 1953, 861



Die spektralen Daten (IR, $^1\text{H-NMR}$) des Enamins 30B stimmten mit denen des aus dem Gemisch 28 erhaltenen Enamins (s. Seite 73) überein.

Das IR-Spektrum (KBr) des Imoniumsalszes 28b zeigt eine starke Absorption bei 1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}^{\oplus}$). Eine Bande bei dieser Wellenzahl enthält auch das Spektrum des Gemisches 28 (s. Seite 60).

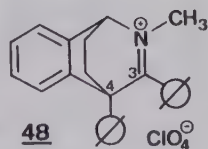
Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$) von 28b ist auf Seite 63 (Abb.15) abgebildet und auf Seite 67 interpretiert. Dieses Spektrum ist als Teilspektrum in dem des Gemisches 28 enthalten (Abb.13 Seite 62, Abb.17 Seite 64).

Ausführungen über die Stabilität des intermediär auftretenden α -Carbinolamins 30A und dessen Carbinolbasengleichgewicht enthält Kapitel C 8 Seite 128.

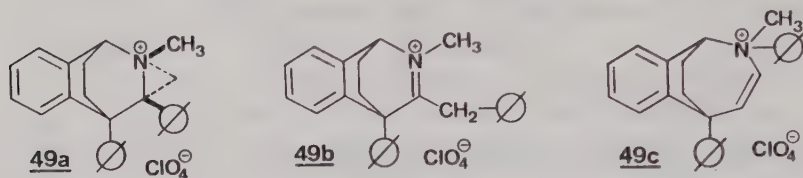
Addition von Diazomethan an andere Imoniumperchlorate

Die auf den Seiten 68 bis 72 angestellten Überlegungen zum Ablauf der Umsetzung des Imoniumsalszes 27 mit Diazomethan sollten durch Erweiterung dieser Reaktion auf unterschiedlich substituierte Derivate Unterstützung erfahren.

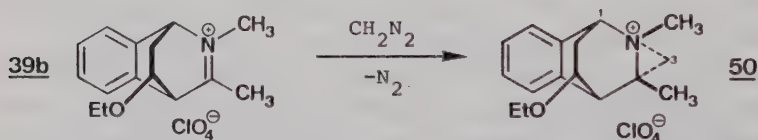
Die Diazomethanaddition an Verbindung 48 (Synthese s. Kapitel C 8) sollte wegen der verstärkten Abstoßung der beiden Phenylringe in Pos. 3 und 4 und der gegenüber Alkylgruppen leichteren Wanderungsfähigkeit von Phenyl-



gruppen neben dem Aziridiniumsalm 49a einen erhöhten Anteil an umgelagertem Produkt 49c und Imoniumsalm 49b erbringen.



Bei der entsprechenden Reaktion mit Verbindung 39b war wegen der fehlenden Brückenkopfsabstitution ein "normaler" Ablauf zu erwarten, der ausschließlich zum Aziridiniumsalm 50 führen sollte.



Letztere Umsetzung bildet den Abschluß des Syntheseweges H-C (Kapitel C 5) zum "Homobenzoisochinuclidin"-System, wird aber wegen des unmittelbaren Zusammenhangs an dieser Stelle beschrieben.

Durchführung:

18. Das Imoniumperchlorat 48 wurde (analog 27 Seite 60) in Methylenchlorid gelöst und mit einem Überschuß an etherischer Diazomethanolösung versetzt. Die im Tiefkühlschrank ausgefallenen Kristalle erwiesen sich als Ausgangsverbindung. Auch durch weiteres Einengen konnte nur diese Substanz isoliert werden.

Das Scheitern der Reaktion wird auf die erhöhte sterische Hinderung des Diazomethanangriffs durch die zusätzliche Phenylgruppe an C-3 zurückgeführt.

19. Das Imoniumperchlorat 39b zeigte durch heftige Stickstoffentwicklung eine leicht ablaufende Reaktion mit Diazomethan an. Schon während der Erwärmung auf Raumtemperatur fielen aus der Lösung weiße Kristalle aus, die abfiltriert und getrocknet wurden.

Im IR-Spektrum (KBr) des Aziridiniumperchlorats 50 fehlt die Imoniumbande der Ausgangsverbindung.

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$) (Abb.22) von 50 enthält als Signale des Aziridinteils Singulets bei 3,24 ppm ($\text{N}^\oplus\text{-Methyl}$) und 1,84 ppm (C-4-Methyl) und für die Protonen des Aziridinringes zwei Dubletts bei 2,80 und 1,99 ppm mit einer Kopplungskonstante von 5 Hz.

Die übrigen Signale lassen sich sinnvoll im Vergleich zu denen der Ausgangsverbindung 39b (Abb.29 Seite 99) interpretieren:

Die Signale der Brückenkopfprotonen sind nach höherem Feld verschoben und erscheinen nun bei 5,05 ppm (Multiplett, H(1)) und 3,98 ppm (Dublett, H(5)). Keine Unterschiede zum

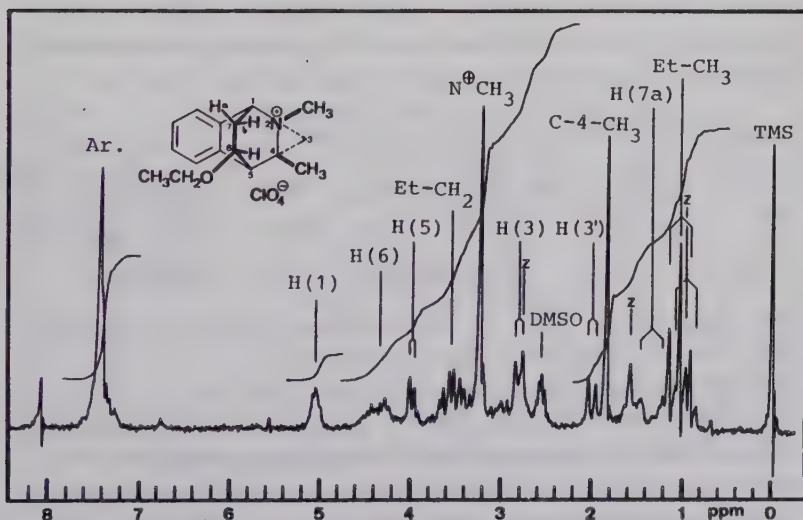


Abb.22 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ von 50 ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ 1:1, SW 500 Hz)

Imoniumsalz 39b zeigen die Signale von H(6) (Multipllett, 4,3 ppm), H(7a) (doppeltes Multipllett, 1,4 ppm) und der Ethyletherprotonen (Tripllett bei 1,02 ppm, aufgespaltenes Quartett bei 3,5 ppm).

Bezüglich der Stereochemie gelten dieselben Überlegungen wie bei 28a (s. Seite 65 und 66). Die Beschirmung der Aziridinringprotonen gegenüber (57) (Tabelle 3 Seite 65) zeigt das Vorliegen der endo-Verbindung an.

Im Gegensatz zum Gemisch 28 veränderte sich das Spektrum von 50 rasch. Neu auftauchende Signale sind in Abb.22 bereits zu erkennen (mit "z" bezeichnet). Nach einigen Stunden war von den ursprünglichen Signalen der beiden Methylgruppen nichts mehr vorhanden. Die Auflösung war zu diesem Zeitpunkt so schlecht, daß Zersetzungsprodukte aus dem Spektrum nicht ermittelt werden konnten.

20. Die Methanolyse des Aziridiniumperchlorats 50 wurde durch 2stdg. Erhitzen der Substanz in wasserfreiem Methanol unter Rückfluß durchgeführt. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Kristalle wurden spektroskopisch untersucht (s. zunächst Kasten Seite 83).



Das IR-Spektrum (KBr) des Methanolyseproduktes unterscheidet sich von dem der Ausgangsverbindung.

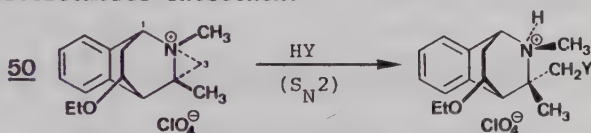
Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) (Abb.24) weist durch das paarweise Auftreten von Signalen im gleichen Intensitätsverhältnis auf das Vorliegen von zwei Verbindungen hin:

Ein Tripllett bei 1,08 ppm wird von einem bei 1,00 ppm begleitet. Ein Singulett bei 1,47 ppm hat einen Nachbarn bei 1,70 ppm, ein anderes bei 3,12 ppm einen solchen bei 3,21 ppm.

Zum stereochemischen Ablauf der Solvolyse des Aziridiniumsalses 50

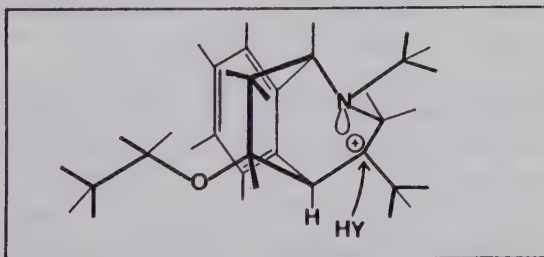
Die Betrachtung des Reaktionsablaufes der Solvolyse von 50 (vergl. Tabelle 1 Seite 57) ergibt, daß dieser sowohl im Falle einer S_N2 -artigen Reaktion zum [2.2.2]-Bicyclus als auch bei einer S_N1 -artigen zum [3.2.2]-Bicyclus stereospezifisch erfolgen und jeweils nur ein Diastereomeres liefern sollte.

Im ersten Fall ist von vornherein ein stereospezifischer Ablauf gegeben: Aus dem endo-Aziridiniumsals 50 kann bei Öffnung des Aziridinringes an C-3 lediglich ein Diastereomeres entstehen.



Bei der Reaktion zum [3.2.2]-Bicyclus ist wegen des Verlaufs über das Aminocarbeniumion prinzipiell das Entstehen beider Diastereomeren denkbar. Da der Angriff des Nukleophils aber aus sterischen Gründen nur von einer Seite erfolgen kann (s. Abb.23), sollte auch in diesem Falle die Solvolyse stereospezifisch erfolgen.

Abb.23
Modell des
Aminocarbeniumions
von 50



Die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren der Gemische 51 (Methanolyse) und 52 (Hydrolyse) setzt den stereospezifischen Verlauf der Solvolyse voraus. Andernfalls könnte das Auftreten von Diastereomeren unter Umständen zu Fehlinterpretationen geführt haben.

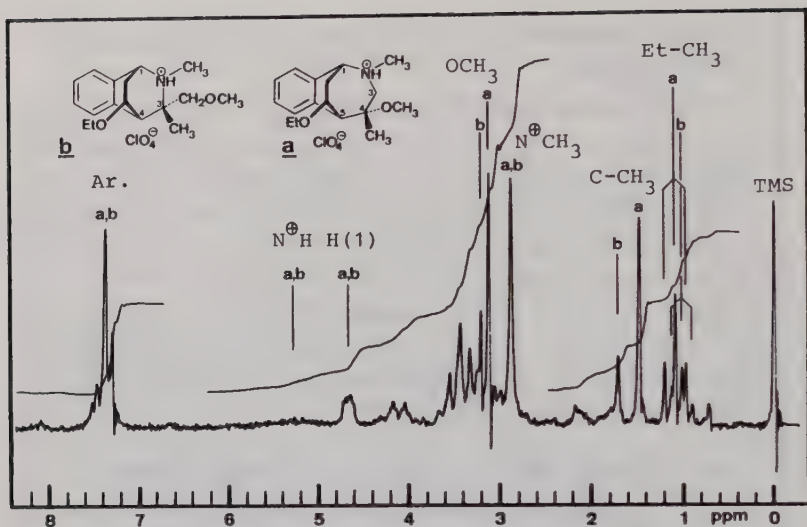


Abb.24 ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches $\underline{51a \cdot \text{HClO}_4}$ und $\underline{51b \cdot \text{HClO}_4}$ (CDCl_3 , SW 500 Hz)

Diese Befunde lassen sich den Verbindungen $\underline{51a \cdot \text{HClO}_4}$ und $\underline{51b \cdot \text{HClO}_4}$ zuordnen:

Die Methoxygruppe von $\underline{51a \cdot \text{HClO}_4}$, die sich an einem quartären C-Atom befindet, tritt bei etwas höherem Feld in Resonanz als die von $\underline{51b \cdot \text{HClO}_4}$ an einem sekundären C-Atom (vergl. verschiedene Methylether in: ¹¹⁷). Die Protonen der Methylgruppe an C-3 von $\underline{51b \cdot \text{HClO}_4}$ sind durch den positiv geladenen Stickstoff in Nachbarschaft weiter entschirmt als die der Methylgruppe an C-4 von $\underline{51a \cdot \text{HClO}_4}$.

Die Ethoxygruppen der beiden Verbindungen ergeben wegen des abweichenden räumlichen Baus der Grundgerüste jeweils verschiedene Signallagen, da sie sich etwas in ihrer Lage bezüglich des Aromaten und dessen Anisotropiebereich unterscheiden.

117) C.J.POUCHERT und J.R.CAMPBELL, The Aldrich Library of NMR-Spectra Vol.1, S.131 ff, Aldrich Chemical Company (1974)

Die Protonen der N-Methylgruppe führen bei beiden Verbindungen zu einem Singulett gleicher Verschiebung (2,88 ppm, verbreitert), das Brückenkopfproton an C-1 zu einem Multi-plett (4,67 ppm). Die Aromatenprotonen absorbieren jeweils zwischen 7,2 und 7,6 ppm, das acide Proton um 5,2 ppm als flaches Signal. Die restlichen Protonen können wegen Überlagerung nicht exakt bestimmt werden.

Das Verhältnis von $\underline{51a \cdot HClO_4}$ zu $\underline{51b \cdot HClO_4}$ läßt sich aus dem Integral zu etwa 65 : 35 errechnen.

In einem Protonenresonanzspektrum der freigesetzten Basen 51a und 51b sollten folgende Veränderungen auftreten:

Eine Verschiebung zu höherem Feld müssten

- die Protonen der N-Methylgruppen
- die Brückenkopfprotonen an C-1
- die Protonen der Methylgruppe an C-3 von 51b erfahren.

Keine oder nur geringe Veränderung sollte die Signallage

- der Methoxy- und Ethoxygruppenprotonen aufweisen.

21. Das Salzgemisch $\underline{51 \cdot HClO_4}$ wurde in Wasser gelöst, mit verd. Natronlauge alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase enthielt nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels ein hellgelbes Öl.

Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.25) sind die oben angeführten Voraussagen eingetroffen. Zusätzlich ist das AB-Signal der Protonen an C-3 von 51a bei 2,47 ppm zu sehen.

Das Gaschromatogramm dieses Basengemisches zeigt, von kleineren Verunreinigungen abgesehen, zwei große Peaks, deren Verhältnis im Integrator zu 68 : 32 ermittelt wurde.

Der kleinere Peak, der der nicht ringerweiterten Verbindung 51b zugeordnet wird, weist eine Retentionszeit von 228 s auf, der größere (51a) eine solche von 324 s .

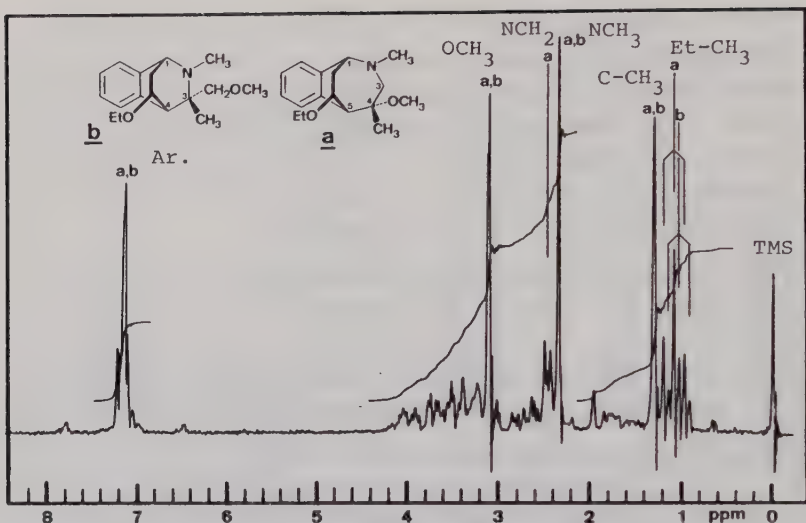
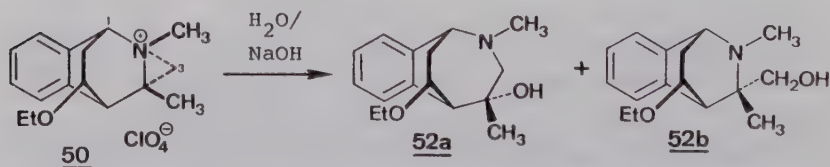


Abb.25 ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches 51a und 51b
(CDCl_3 , SW 500 Hz)

22. Zur Hydrolyse wurde das Aziridiniumperchlorat 50 zwei Stunden in Wasser erhitzt. Da die Isolierung als Salz bei der geringen Menge an eingesetztem 50 nicht möglich war, wurden durch Alkalisieren die Basen in Freiheit gesetzt, die als farbloses Öl 52 anfielen.



Das IR-Spektrum (CCl_4) dieses Gemisches enthält OH-Banden bei 3580 und 3640 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) (Abb.26) (s. Kasten Seite 83) ähnelt dem der Basen 51a und 51b, mit dem Unterschied, daß die Verbindungen 52a und 52b keine Signale für Methoxygruppenprotonen aufweisen.

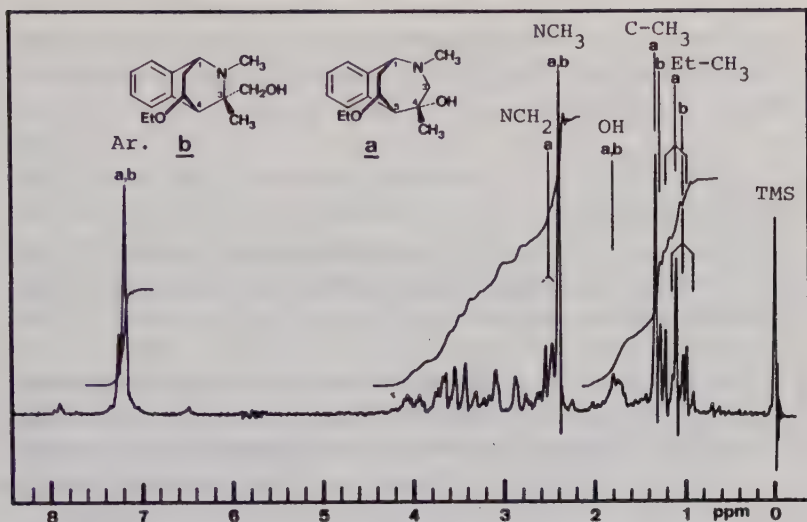


Abb.26 ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches 51a und 51b
(CDCl_3 , SW 500 Hz)

Die Lage und das Intensitätsverhältnis der von den Ethoxygruppenprotonen hervorgerufenen Triplets zeigen Übereinstimmung mit Abb.25 und weisen darauf hin, daß auch hier von 52b weniger vorhanden ist als von 52a.

Die Protonen der Methylgruppe an C-4 von 52a absorbieren bei 1,33 ppm, die der Methylgruppe an C-3 von 52b bei 1,26 ppm. Dies steht mit der Erfahrung in Einklang, daß die Entschirmung durch benachbarten Sauerstoff im allgemeinen höher ist als die durch Stickstoff.

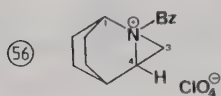
Das aus dem Integral berechnete Verhältnis 52a zu 52b beträgt etwa 84 : 16.

Das Gaschromatogramm des Basengemisches 52 enthält zwei Hauptpeaks. Hier wurde das Verhältnis zu 72 : 28 errechnet. Der kleinere Peak der nicht ringerweiterten Verbindung 52b hat im Gegensatz zum Etherbasengemisch 51 mit 377 s die längere Retentionszeit gegenüber 52a mit 311 s.

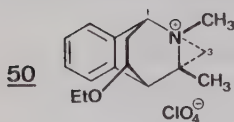
Eine Trennung sowohl der Methylether 51a und 51b als auch der Alkohole 52a und 52b war wegen der geringen Substanzmengen nicht möglich.

Schlußbetrachtung

An dieser Stelle wird die Beantwortung von Fragen versucht, die zu Beginn der Beschreibung der Diazomethanumsetzungen standen oder zwischenzeitig auftauchten.

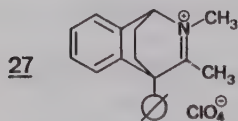


● Ist der Ablauf der Solvolyse des RIETHMÜLLERSchen Aziridiniumsalzes (56) (s. Seite 59) zum nicht ringerweiterten Produkt auf die Ethanoüberbrückung des Grundsystems oder die fehlende Alkylsubstitution an C-4 zurückzuführen?

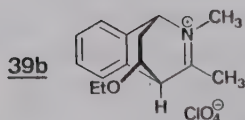


■ Die Solvolyse des bicyclischen Aziridiniumsalzes 50, das an C-4 methylsubstituiert vorliegt, führt haupt-

sächlich zum ringerweiterten Produkt 51a bzw. 52a. Es scheint demnach tatsächlich zuzutreffen, daß die Stabilisierung des zum Aziridiniumion mesomeren Aminocarbeniumions (Tabelle 1 Seite 57) die S_N2 -Reaktion und damit die Ringerweiterung begünstigt.



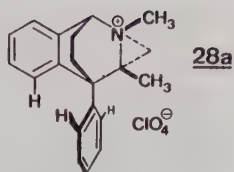
● Ist die vom "normalen" Verlauf abweichende Reaktion des Imoniumsalzes 27 mit Diazomethan auf die Phenylsubstitution am Brückenkopf zurückzuführen (s. Seite 68 ff) ?



■ Die Reaktion des Imoniumsalzes 39b zum Aziridiniumsalz 50 ohne Nebenprodukte zeigt, daß die Phenylgruppe an C-4 einen Einfluß auf das Reaktionsgeschehen hat.

● Wodurch wird der nukleophile Angriff von Methanol am Aziridiniumsalm 28a bei der Solvolyse (s. Seite 74 und 75) behindert ?

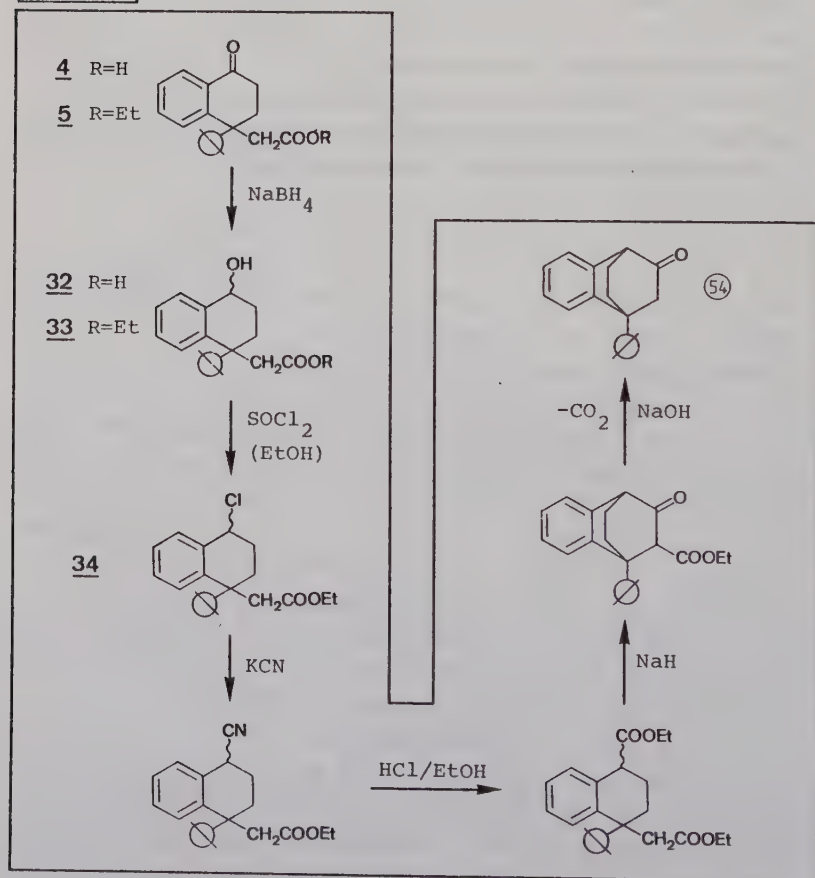
■ Die erfolgreiche Durchführung der Methanolyse des Aziridiniumsalmes 50 deutet darauf hin, daß ebenfalls der Phenylrest an C-5 der Verbindung 28a für die sterische Hinderung verantwortlich ist. Möglicherweise spielt der anellierte Aromat durch die Behinderung der freien Drehbarkeit des anderen ebenfalls eine wichtige Rolle (vergl. Kapitel C 6 Seite 120). Entsprechende Untersuchungen an einem nicht benzanellierten Aziridiniumsalm des Isochinuclidin-Systems mit Phenylsubstitution am Brückenkopf stehen aus.



Kapitel C 4**Zugang auf dem "Bicycloketon-Weg" (Weg F-E)**

Ausgehend von den Tetralonen 4 oder 5, die schon beim Syntheseweg B (s. Seite 33) Verwendung fanden, ist ein Zugang zum bicyclischen Keton 54 möglich (vergl. Seite 29).

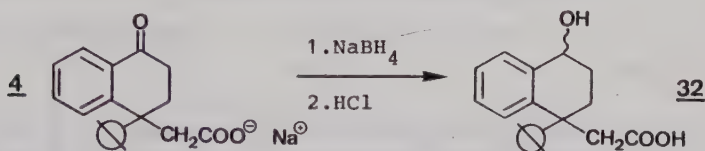
Einen Syntheseweg in Anlehnung an LANG ¹¹⁸⁾ zeigt **Schema 4**.

Schema 4

118) B.LANG, Dissertation, Freiburg (1971)

Die Reduktion einer Ketongruppe zur Alkoholgruppe unter Erhalt der Carboxyl- oder Estergruppe ist unter anderem durch Natriumborhydrid möglich ^{119,120,121,122}).

1. Das Natriumsalz der Ketosäure 4 wurde während 20 Stunden mit Natriumborhydrid reduziert. Bei der Aufarbeitung fiel 32 als weiße kristalline Substanz an, deren Identität elementaranalytisch und spektroskopisch bestimmt wurde.



Metallhydridreduktionen von Ketonen verlaufen im allgemeinen mehr oder weniger stereoselektiv ¹²³).

Ob dies auch bei dieser Umsetzung der Fall war, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Im ¹H-NMR-Spektrum liefert die Carboxymethylengruppe nur ein Signal (Singulett bzw. ange-deutetes AB-Signal), die notwendige Verwendung von DMSO_{d6} jedoch läßt einen Vergleich mit den Spektren des Hydroxy-esters 33 (Abb.27 Seite 93) oder des Aminoesters 7 (Abb.2 Seite 38) nicht zu.

2. Die Umsetzung der Hydroxycarbonsäure 32 mit Thionylchlorid und Ethanolyse des primär entstandenen Säurechlorids ergab die Chlorverbindung 34 in unreiner öliger Form. Nachgewiesen wurde 34 im IR-Spektrum (Film) durch Fehlen der OH- und Carbonsäurebande gegenüber dem Spektrum von 32 und Anwesenheit einer Esterbande bei 1740 cm⁻¹.

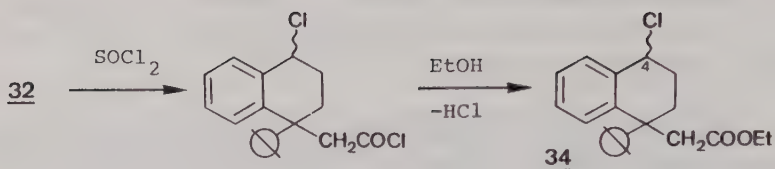
119) R.H.ANDREATTA, V.NAIR, A.V.ROBERTSON und W.R.J.SIMPSON, Aust.J.Chem. 20, 1493 (1967)

120) L.J.REED und C.I.NIU, J.Am.Chem.Soc. 77, 416 (1955)

121) H.CORRODI, E.HARDEGGER und F.KÜGL, Helv.Chim.Acta 40. 2454 (1957)

122) Review: H.C.BROWN und S.KRISHNAMURTHY, Tetrahedron 35 567 (1979)

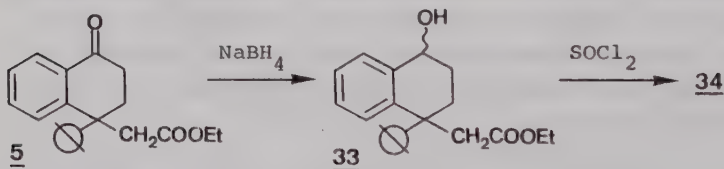
123) D.C.WIGFIELD, Tetrahedron 35, 449 (1979)



Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) sind die Signale der Ethylesterprotonen zu erkennen, das Multiplett des Protons an C-4 ist gegenüber der Ausgangsverbindung um 0,4 ppm paramagnetisch verschoben.

3. Um zu einer reineren Verbindung 34 zu kommen, wurde aus dem Tetralonester 5 der Hydroxyester 33 hergestellt und dieser mit Thionylchlorid umgesetzt.

Die Reduktion der Ketogruppe in 5 erfolgte auch hier mit Natriumborhydrid. Die Aufarbeitung erbrachte die ölige Substanz 33, die elementaranalytisch und spektroskopisch identifiziert wurde.



Das IR-Spektrum (Film) von 33 zeigt eine breite OH-Bande bei 3440 cm^{-1} und eine Estercarbonylbande bei 1740 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.27) weist Signale für die Aromatenprotonen zwischen 6,7 und 7,8 ppm und für das Proton an C-4 bei 4,84 ppm auf. Die Protonen des Ethylesters erscheinen als Quartett bei 3,92 ppm und als aufgespaltenes Triplet bei 0,99 bzw. 1,03 ppm. Eine Aufspaltung im selben Intensitätsverhältnis wird für die Carbethoxymethylengruppe beobachtet, die zwei Singuletts bei 3,16 und 3,28 ppm liefert. Dies wird, wie beim Aminoester 7 (s. Seite 38), auf das Vorhandensein von cis- und trans-Isomeren (Diastereomeren) zurückgeführt.

Wenn man wie beim Aminoester 7 das Signal bei tieferem Feld der *cis*-Verbindung zuordnet (dort war die Zuordnung durch Folgereaktionen möglich, vergl. Seite 41 und 43), erhält man aus dem Integral des Protonenspektrums das Verhältnis von 30% *cis*-Verbindung zu 70% *trans*-Verbindung.

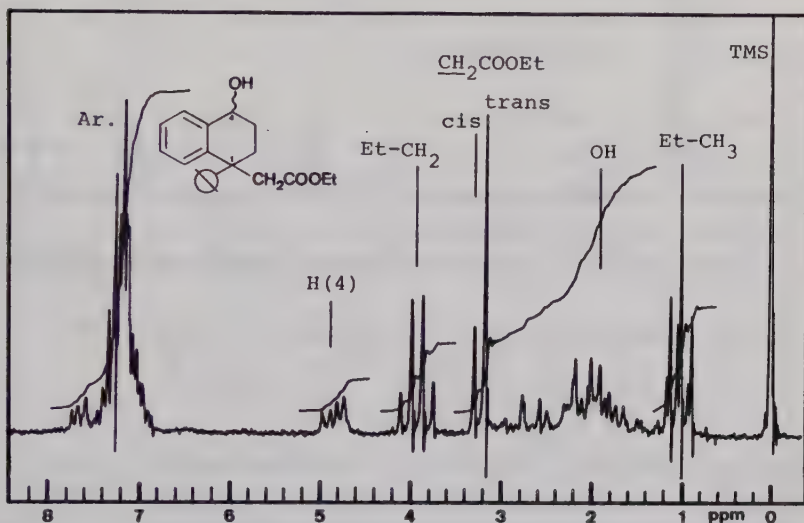
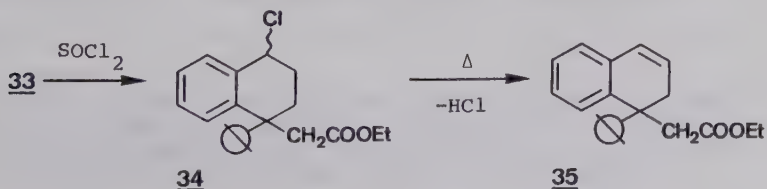


Abb.27 ^1H -NMR-Spektrum von 33 (CDCl_3 , SW 500 Hz)

Die Umsetzung des Hydroxyesters 33 mit Thionylchlorid ergab ebenfalls ein uneinheitliches Produkt 34.

Bei der destillativen Reinigung wurde eine Fraktion erhalten, die aus dem durch HCl-Eliminierung entstandenen ungesättigten Produkt 35 bestand. Diese Verbindung wurde durch IR-Spektrum und ^1H -NMR-Spektrum (Abb.28) identifiziert.



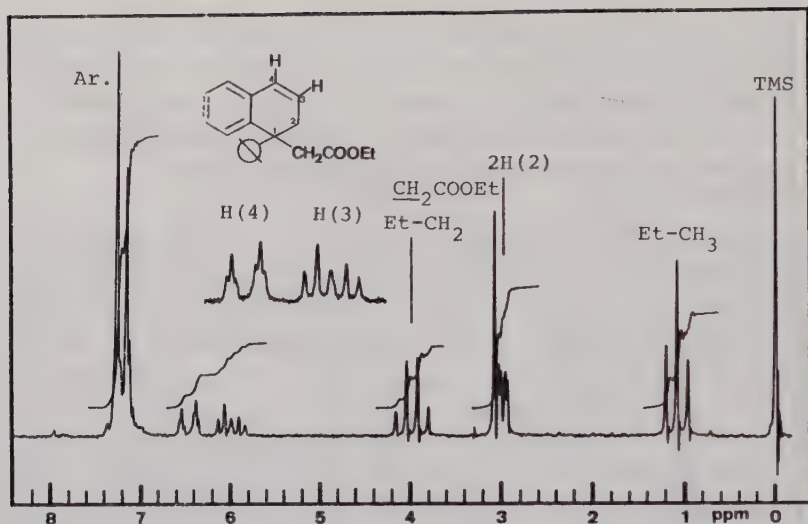


Abb.28 ^1H -NMR-Spektrum von **35** (CDCl_3 , SW 500 u. 250 Hz)

Bedingt durch die Instabilität des Halogenesters **34** und den damit verbundenen Substanzverbrauch aus dem "Tetralin-Weg" wurde dieser Syntheseweg hier abgebrochen.

Zur Herstellung der gewünschten benzanellierten bicyclischen Ketone sind auch andere Methoden bekannt (s. Kapitel C 1 Seite 32). Allerdings muß dabei bislang auf Phenylsubstitution am Brückenkopf verzichtet werden.

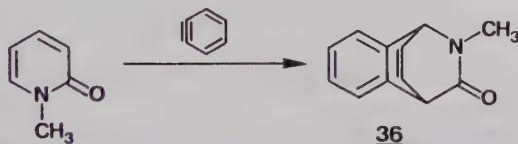
Kapitel C 5 Zugang durch Cycloadditionen (Weg H-C)

Der schnelle Zugang zu bicyclischen (oder polycyclischen) Systemen ist durch Cycloadditionsreaktionen möglich, sofern geeignete Ausgangsverbindungen zur Verfügung stehen.

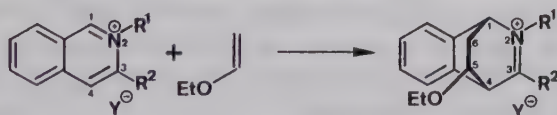
Über (4+2)-Cycloadditionen, die zum "Homobenzoisochinuclidin"-System und zum Benzoisochinuclidin-System führen, ist in Kapitel C 1 einleitend berichtet worden (s. Seite 30).

Zwei dieser Verfahren, die zum Benzoisochinuclidin-Gerüst führen, sind im Rahmen dieser Arbeit angewandt worden:

● 1-Methyl-2-pyridon ergibt in einer DIELS-ALDER-Reaktion mit in situ erzeugtem Arin (Dehydrobenzol) das entsprechende ungesättigte Benzoisochinuclidon 36 ^{63,64,65}).



● 2,3-Disubstituierte Isochinoliniumsalze führen in einer Cycloadditionsreaktion mit Ethylvinylether (EVE) zu Imoniumsalzen des Benzoisochinuclidin-Gerüsts ^{124,125}).



Diese Cycloaddition eines polarisierbaren nukleophilen Dienophils an ein positiv geladenes Dien stellt einen Grenz-

124) C.K.BRADSHER und F.H.DAY, *Tetrahedron Lett.* 1971, 409

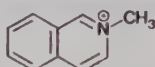
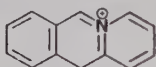
125) C.K.BRADSHER, T.G.WALLIS, I.J.WESTERMANN und N.A.PORTER, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2588 (1977)

126) J.SAUER und H.WIEST, *Angew. Chem.* 74, 353 (1962)

fall einer DIELS-ALDER-Reaktion mit "inversem Elektronenbedarf" ¹²⁶⁾ dar und wird als "polare kationische Cycloaddition" bezeichnet.

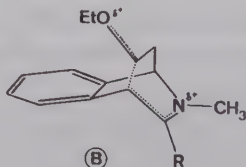
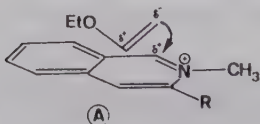
Polare kationische Cycloaddition

Dieser von BRADSHER ¹²⁷⁾ eingehend untersuchte Typ einer (4+2)-Cycloaddition unterscheidet sich von der klassischen DIELS-ALDER-Reaktion dadurch, daß das Dienophil elektronenreich, das Dien jedoch elektronenarm ist und außerdem eine positive Ladung besitzt. Als geeignete Diene sind das Acridiziniumion und das Isochinoliniumion verwendet worden.



Über den Mechanismus der Reaktion können folgende Angaben gemacht werden ¹²⁸⁾:

● Die polare kationische Cycloaddition verläuft gewöhnlich völlig regioselektiv und bei Verwendung leicht polarisierbarer elektronenreicher Alkene äußerst stereoselektiv. Die Regioselektivität beruht darauf, daß der negativ polarisierte Kohlenstoff des Alkens den positiv polarisierten des Diens angreift (A). Die Stereoselektivität wird durch Anziehungskräfte (z.B. Charge-transfer-Komplexe) oder, wie im angeführten Beispiel (B), durch Abstoßung gleicher Ladungen im Übergangszustand bewirkt.



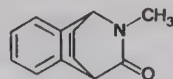
● Obwohl ein Kation ein Alken angreift, gibt es keinerlei Hinweise auf die Anwesenheit eines Carbeniumions während der Reaktion. Dafür spricht auch die in einigen Fällen auftretende 100proz. Stereoselektivität.

● Die Aktivierungsparameter der polaren Cycloaddition und ihrer Rückreaktion entsprechen in ihren Größenordnungen der klassischen DIELS-ALDER-Reaktion. Diese Befunde lassen vermuten, daß die Geometrie des Übergangszustandes der des Endproduktes sehr ähnlich sein muß.

● Die hohe Regio- und Stereoselektivität, das Nichtauffinden eines Carbeniumions und die Reaktionsparameter, die auf eine gewisse Gleichzeitigkeit aller Abläufe hinweisen, machen die Annahme plausibel, daß als Zwischenstufen bei der kationischen polaren Cycloaddition Charge-transfer-Komplexe auftreten.

Durchführung:

1. An 1-Methyl-2-pyridon wurde aus Anthranilsäure durch Isopentylnitrit in situ erzeugtes Arin addiert. Die Aufarbeitung erbrachte ein dunkles Öl, aus dem durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid das bicyclische Lactam 36 isoliert werden konnte.



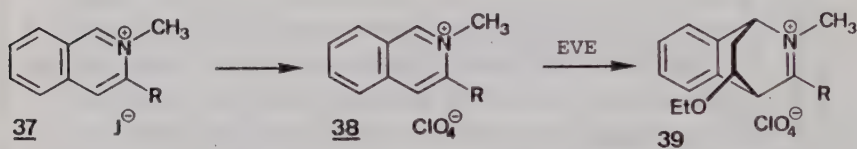
Die physikalischen Daten entsprachen den Angaben in der Literatur 36 ^{64,65}).

Die Lage der Carbonylschwingung im IR-Spektrum dieses 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-Derivates, das zwei aus sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffen bestehende Brücken besitzt, wird in Kapitel C 7 Seite 121 diskutiert.

127) C.K.BRADSHER, Adv.Het.Chem. 16, 289 (1974)

128) C.K.BRADSHER, G.L.B.CARLSON, N.A.PORTER, I.J.WESTERMAN und T.G.WALLIS, J.Org.Chem. 43, 822 (1978)

2. Obwohl BRADSHER bei der Cycloaddition von Ethylvinylether (EVE) an in Pos. 3 verschiedenartig substituierte N-Methylisochinolinium-jodide nur dann Produkte in reiner Form isolieren konnte, wenn diese Reste Alkylreste waren, sollte versucht werden, durch Ersatz des Jodid-Anions durch das nicht nukleophile Perchlorat-Anion Bicyclen mit Wasserstoff, Methyl- und Phenylgruppe in Pos. 3 zu synthetisieren. Ein nicht nukleophiles Anion war zudem für die geplante Umsetzung der bicyclischen Imoniums Salze zu Aziridiniums Salzen Voraussetzung.



<u>37, 38, 39</u>	R
<u>a</u>	H
<u>b</u>	CH ₃
<u>c</u>	C ₆ H ₅

Isochinolin wurde mit Methyljodid zum Quartärsalz 37a alkyliert.

Der Ersatz des Anions konnte durch Überleiten der wässrigen Lösung von 37a über einen frisch mit Perchlorat-

ionen beladenen basischen Anionenaustauscher und Eindampfen des Eluats im Vakuum erreicht werden.

Das Isochinoliniumperchlorat 38a wurde in Acetonitril gelöst, mit dem mehrfachen Überschuß an EVE und einer kleinen Menge Hydrochinon als Polymerisationsinhibitor versetzt und bei Raumtemperatur der Reaktion überlassen.

Der Fortgang der Cycloaddition wurde im UV-Spektrum an entnommenen Proben verfolgt. Dabei nahm die Extinktion eines von 38a herrührenden Maximums bei 355 nm ständig ab und betrug nach sechs Tagen praktisch null.

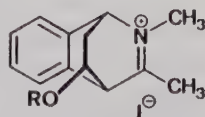
Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und überschüssigen Alkens im Vakuum verblieb eine ölige rötliche Masse, die nicht zur Kristallisation zu bringen war sondern sich dabei zersetzte.

3. 3-Methylisochinolin lieferte in gleicher Weise mit Methyljodid das Isochinoliniumjodid 37b und nach Austausch des Anions das Perchlorat 38b.

Die Cycloaddition von EVE zum Additionsprodukt 39b war nach vier Tagen (Kontrolle im UV-Spektrum bei 345 nm) beendet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels fiel die Verbindung 39b in kristalliner Form an und konnte vorsichtig aus Acetonitril/Ether umkristallisiert werden.

Das IR-Spektrum von 39b enthält wie das von (58) eine starke Imoniumbande bei 1665 cm^{-1} .

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$) (Abb.29) des Perchlorats 39b zeigt lediglich kleine Unterschiede in den chemischen Verschiebungen gegenüber (58). Die entsprechende Methoxyverbindung (59) ist von BRADSHAW ausführlich beschrieben worden ¹²⁹. Die Zuordnungen können der Abb.29 entnommen werden.



(58) R = C_2H_5

(59) R = CH_3

(Synthese von (58)
s. Seite 184)

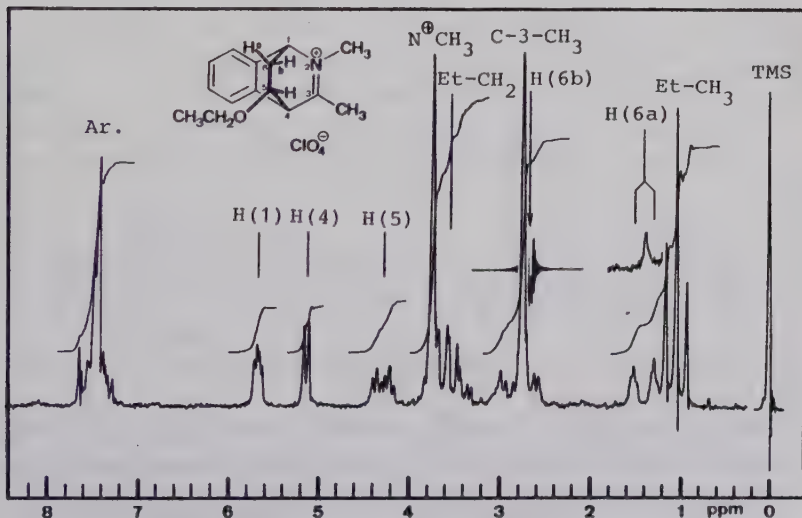
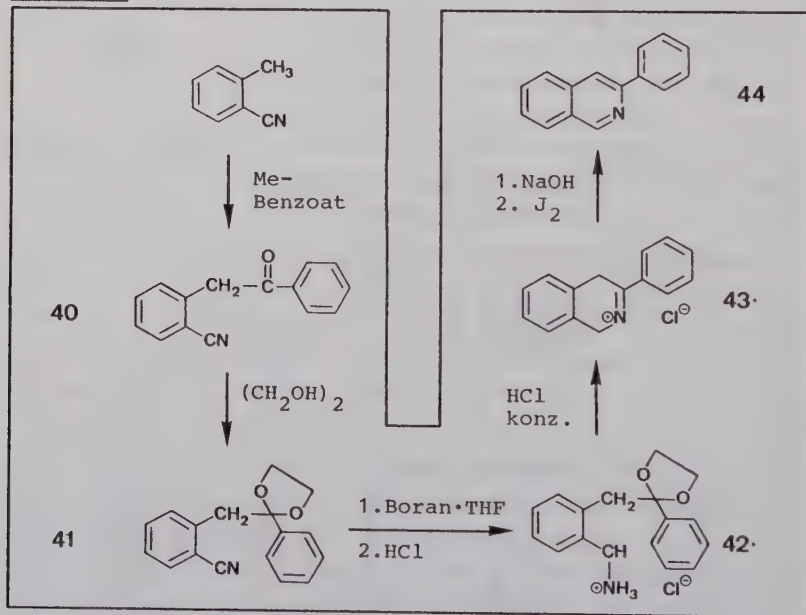


Abb.29 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ von 39b ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ 1:1, SW 500 Hz)
Freq.Sweep-Entkopplung bei 160 Hz

Beim Erhitzen der Verbindung 39b wurde unter dem Mikroskop bei 129°C der Eintritt der Rückreaktion (retro-Cycloaddition) beobachtet. Das Schmelzen war vom Entweichen von Gasblasen (EVE) begleitet, die Schmelze kristallisierte und schmolz erneut bei $191\text{--}192^{\circ}\text{C}$ (2,3-Dimethylisochinoliniumperchlorat, 38b).

4. Das zur Synthese des 3-phenyl-substituierten Bicyclus erforderliche 3-Phenylisochinolin musste zunächst nach einem von WALLIS (Arbeitsgruppe BRADSHER)¹³⁰⁾ ausgearbeiteten Weg (s. Schema 5) hergestellt werden.

Schema 5



129) C.K.BRADSHER, F.H.DAY, A.T.McPHAIL und P.WONG, Tetrahedron Lett. 1971, 4205

130) T.G.WALLIS, Ph.D.Dissertation, Duke University, Durham, North Carolina (1974)

Ich danke C.K.BRADSHER für die Zusendung entsprechender Auszüge.

o-Tolunitril wurde mit Methylbenzoat an der Methylgruppe zu 40 acyliert.

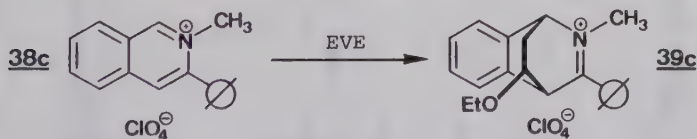
Zum Schutz der Ketonfunktion bei der nachfolgenden Reduktion wurde das Ketonitril 40 mit Ethylenglycol zu 41 ketalisiert. Das Ketalnitril 41 wurde mit Boran zum Ketalamin 42 reduziert und dieses als Hydrochlorid isoliert.

Die Hydrolyse des Ketals 42 und die Cyclisierung zum Imoniumsalz 43·HCl erfolgten in einem Schritt mit konz. Salzsäure. Mit Natronlauge wurde das entsprechende Imin abgeschieden, dieses mit Chloroform extrahiert und sofort mit Jodlösung zum 3-Phenylisochinolin (44) dehydriert.

Die Identität der Verbindungen 40 - 44 wurde jeweils durch Vergleich der physikalischen und spektroskopischen Daten mit den Literaturangaben und von 44 zusätzlich elementaranalytisch gesichert.

Die Umsetzung von 3-Phenylisochinolin mit Methyljodid lieferte das Quartärsalz 37c.

Nach Austausch des Anions durch Perchlorat zu Verbindung 38c wurde die Cycloaddition von EVE durchgeführt. Bereits nach einem Tag zeigte das UV-Spektrum (342 nm) das Ende der Reaktion an. Während es im Falle des entsprechenden Imoniumjodids nicht gelungen war, das Cycloadditionsprodukt zu isolieren, erbrachte die Entfernung des Lösungsmittels beim Imoniumperchlorat 39c einen farblosen glasartigen Lack.



Das IR-Spektrum (KBr) dieser Verbindung weist bei 1640 cm^{-1} eine Imoniumbande auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) (Abb.30) von 39c zeigt Signale bei 7,2 - 8,2 ppm (Aromatenprotonen), 5,85 ppm (Doppel-

dublett, H(1)), 5,25 ppm (Dublett, H(4)), 4,4 ppm (Multiplett, H(5)) und 3,89 ppm (Singulett, $N^{\oplus}-CH_3$). Die Ethyletherprotonen bilden ein Triplet bei 1,02 ppm und ein, durch die Diastereotopie der Methylengruppe bedingt, aufgespaltenes Quartett bei 3,6 ppm. Wie bei der 3-Methylverbindung 39b (Abb.29 Seite 99) absorbieren die Protonen an C-6 getrennt bei etwa 1,5 ppm (H(6a)) und 3,1 ppm (H(6b)).

Das Spektrum läßt eine Verunreinigung mit Ethanol (von Kristallisationsversuchen) erkennen, die sich aus der glasartigen Masse nicht mehr beseitigen ließ.

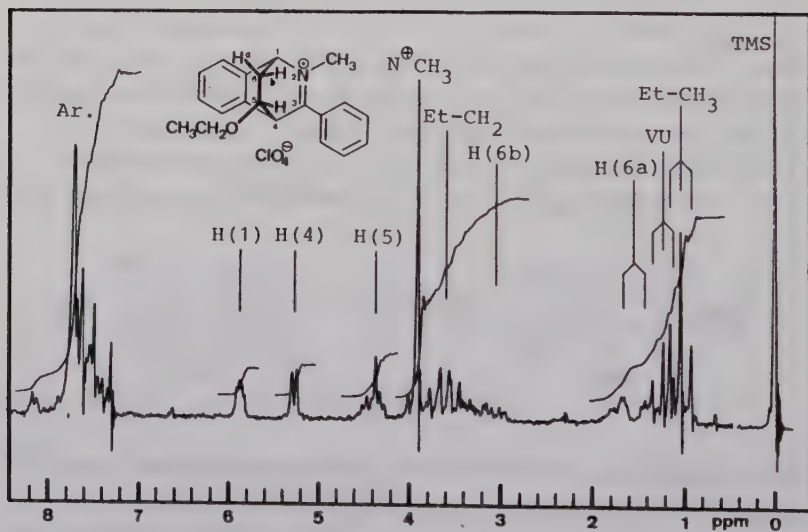


Abb.30 1H -NMR-Spektrum von 39c ($CDCl_3$, SW 500 Hz)

Zusammenfassung der polaren kationischen Cycloadditionen

Nach Austausch von Jodid gegen Perchlorat als Anion der in Pos. 3 substituierten Isochinoliniumsalze 38b und 38c gelang neben der Isolierung des 3-Methyl-Cycloaddukts 39b auch die der 3-Phenyl-Verbindung 39c.

Das in Pos. 3 unsubstituierte Produkt 39a erwies sich auch als Perchlorat zu unbeständig, als daß es hätte isoliert werden können.

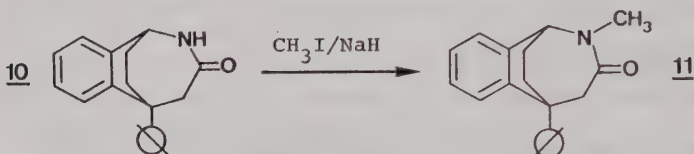
Umsetzungen mit den Imoniumperchloraten 39b und 39c

Versuche zur Ringerweiterung von 39b durch Umsetzung mit Diazomethan und Solvolyse des so gewonnenen Aziridiniumsalzes wurden bereits in Kapitel C 3 Seite 80 ff beschrieben.

Über das Verhalten von 39b und 39c bei Alkalisierung wird in Kapitel C 8 Seite 137 bzw. 143 berichtet.

Kapitel C 6**Umsetzungen mit dem Lactam 10**

1. Für Untersuchungen zur Stabilität des auf die α -Carbinolaminstufe reduzierten Bicyclus mußte das Lactam 10 (s. Kapitel C 2 Seite 43) zunächst N-alkyliert werden, um später die Bildung eines Imins auszuschließen.



Dazu wurde 10 mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt. Nach 10stdg. Erhitzen wurde aufgearbeitet, das Produkt 11 aus Methanol/Ether umkristallisiert und in Form weißer Kristalle rein erhalten.

Das IR-Spektrum (KBr) (Abb.31) enthält eine Lactambande bei 1630 cm^{-1} . Dieser Befund wird in Kapitel C 7 Seite 121 im Zusammenhang beurteilt.

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.32) zeigt die Signale der Aromatenprotonen und des Brückenkopfprotons in gleicher Aufspaltung und Verschiebung wie bei Verbindung 10 (Abb.5 Seite 44).

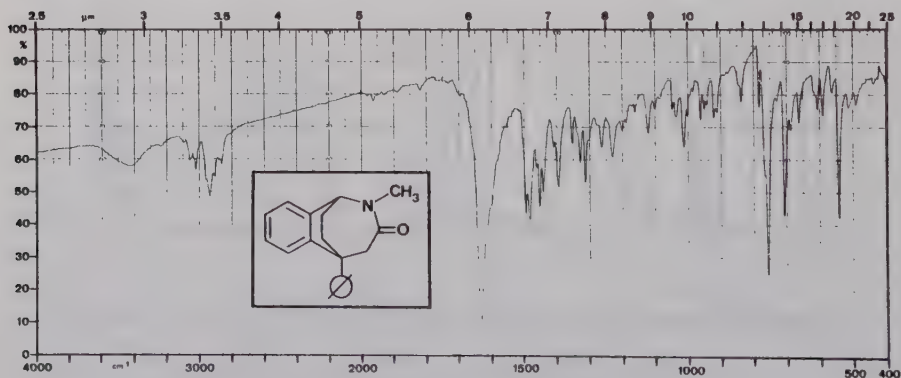


Abb.31 IR-Spektrum von 11 (KBr)

Das Signal der C-4-Methylengruppe und das der N-Methylgruppe fallen zufällig zusammen und bilden lediglich ein verbreitertes Signal bei 3,18 ppm. Die Zugabe von Shift-Reagenz (Eu(fod)_3 , 40 mg/ml) lässt beide Signale getrennt erscheinen (Singulett, 3H, 4,9 ppm; AB-Signal, 2H, 5,8 ppm).

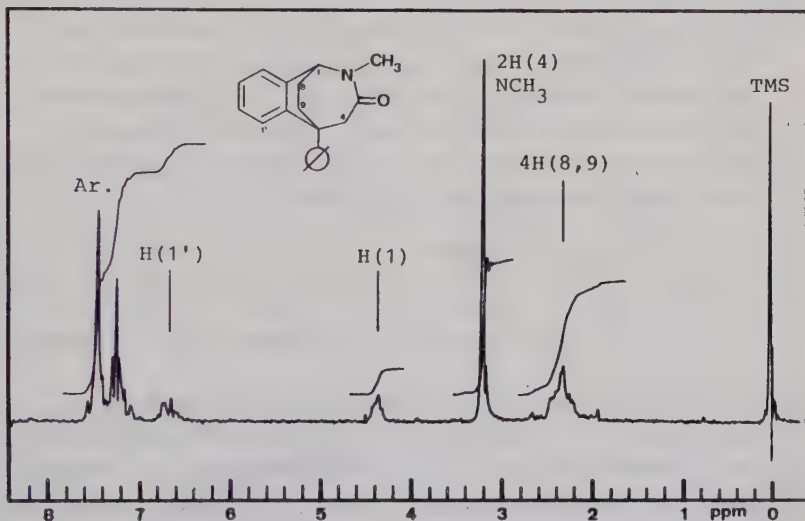
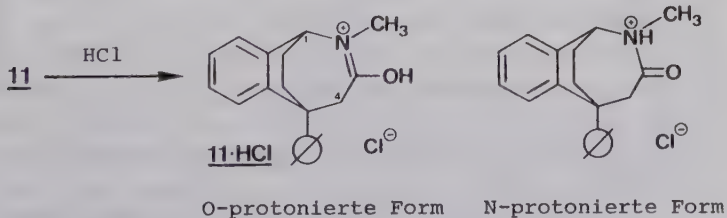


Abb.32 ^1H -NMR-Spektrum von **11** (CDCl_3 , SW 500 Hz)

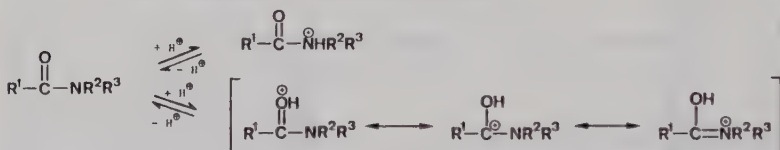
2. Aus methanolischer Lösung des Lactams **11** konnte durch Zugabe von etherischer Chlorwasserstoffsäure und Ether ein Salz gefällt werden.



Das IR-Spektrum (KBr) (Abb.33) von 11·HCl zeigt eine breite Bande (Bildung von Assoziaten) bei 1640 cm^{-1} . Die Absorption bei dieser Wellenzahl spricht für das Vorliegen der O-protonierten Form (s. Kasten).

Protonierung von Lactamen

Die Protonierung der Amidgruppe kann prinzipiell am Stickstoff oder am Sauerstoff erfolgen. Zwar ist der Stickstoff gewöhnlich basischer als ein Carbonylsauerstoff und sollte daher leichter Protonen annehmen. Das durch O-Protonierung entstehende Kation jedoch kann sich durch Mesomerie stabilisieren.

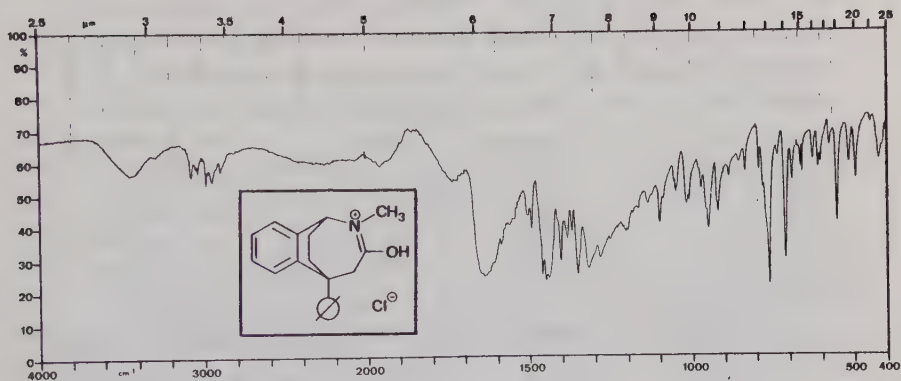
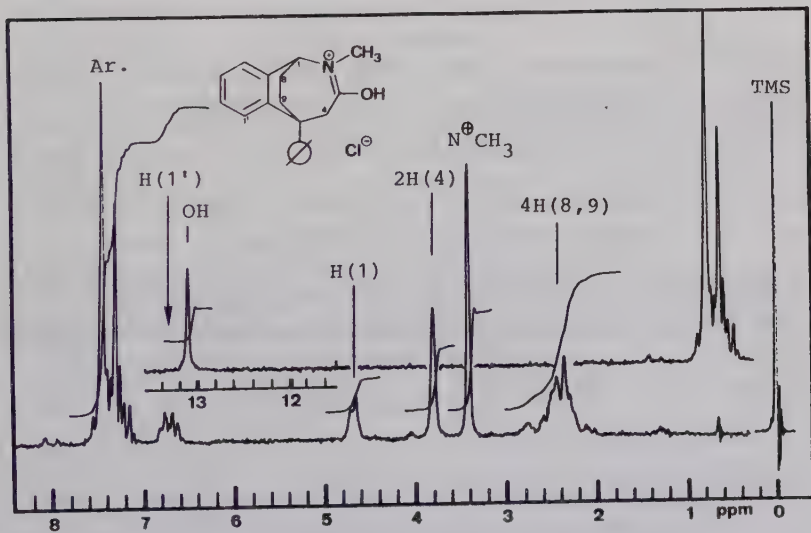


Offenkettige Amide werden überwiegend am Sauerstoff protoniert ¹³¹⁾. Diese Annahme stützen zahlreiche Daten von ^1H -NMR-Spektren (Spin-Spin-Kopplungen) und IR-Spektren. Im IR-Spektrum ergibt sich bei O-Protonierung keine wesentliche Verschiebung der Lactam-Carbonyl-Bande gegenüber dem nicht protonierten Lactam, bei N-Protonierung sollte jedoch durch Verlust des Imoniumanteils eine Verschiebung zu höheren Frequenzen auftreten.

Für die O-Protonierung bei Lactamen mittlerer Ringgröße konnte HUISGEN durch Vergleich der Basizitätsänderung homologer Reihen monocyclischer Lactame und Amine einen eleganten Beweis führen ¹³²⁾.

Die Protonierung von Lactamen hängt wesentlich von der Mesomeriebehinderung der Amidgruppierung ab und kann in vielen Fällen aus spektralen Daten ermittelt werden.

131) R.B.HOMER und C.D.JOHNSON in: J.ZABICKY Ed., The Chemistry of Amides, S.190, Interscience Publishers, New York (1970) und dort zitierte Literatur


 Abb.33 IR-Spektrum von 11·HCl (KBr)

 Abb.34 ^1H -NMR-Spektrum von 11·HCl (CDCl_3 , SW 500 Hz)

Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) (Abb.34) von 11·HCl erscheinen die Signale der Aromaten- und Ethanobrückenprotonen in gleicher Lage wie beim freien Lactam 11. Die Signale der N-Methylprotonen, der Protonen an C-4 und des Brückenkopfprotons sind gegenüber 11 nach tieferem Feld verschoben. Eine starke Entschirmung erfährt das acide Proton, das bei 13,1 ppm als Singulett absorbiert. In $\text{DMSO}_{\text{d}6}$, das den Austausch acider Protonen stark einschränkt, zeigt dieses Signal (hier bei 8,9 ppm) dieselbe scharfe Form. Dies spricht ebenfalls für die Protonierung des Lactams 11 am Sauerstoff. Andernfalls müßte nämlich die Kopplung mit dem Brückenkopfproton und den Protonen der N-Methylgruppe, zumindest durch eine Signalverbreiterung angedeutet, sichtbar sein ¹³¹⁾ (vergl. dazu die Aufspaltung des N-H-Signals bei 10, Abb.5 Seite 44).

Die starke Entschirmung des aciden Protons entspricht derjenigen von Enolen, bei denen es Bestandteil einer Wasserstoffbrücke ist ¹³³⁾.

3. Zur Untersuchung des Carbinolbasengleichgewichts (s. Kapitel C 8) sollte das Lactam 11 zum α -Carbinolamin bzw. dessen Folgeprodukten reduziert werden.

Zu einer solchen Reduktion um eine Oxidationsstufe stehen im Prinzip mehrere Verfahren zur Verfügung:

● Reduktion mit selektiven Reduktionsmitteln

Beispiele: Lithiumtriethoxyaluminiumhydrid $\{\text{Li}(\text{EtO})_3\text{AlH}\}$ reduziert tertiäre Amine zu Aldehyden ¹²²⁾.

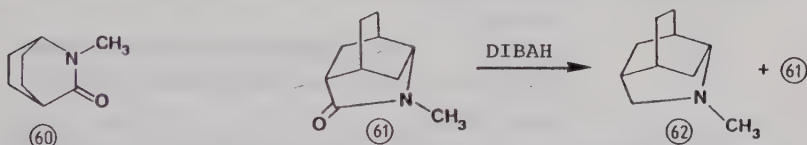
132) R.HUISGEN, H.BRADE, H.WALZ und I.GLOGGER, Chem.Ber. 90, 1437 (1957)

133) H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S.282, Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

Diisobutylaluminiumhydrid [$i\text{Bu}_2\text{AlH} = \text{DIBAH}$] reduziert Lactone zu Halbacetalen bzw. Lactame zu Enaminen ^{134,135}).

Di-N-methylpiperazinylaluminiumhydrid reduziert Carbonsäuren zu Aldehyden ¹³⁶).

Erfolgreiche Reduktionen von bicyclischen Lactamen mit solchen Metallhydriden sind bislang nur in seltenen Fällen gelungen ¹³⁵). Eigene Versuche mit DIBAH am Lactam ⁽⁶⁰⁾, das in ausreichenden Mengen zur Verfügung stand, brachten nicht das gewünschte Ergebnis. UTZ erhielt bei der DIBAH-Reduktion des Lactams ⁽⁶¹⁾ ein Gemisch von ⁽⁶²⁾ und unumgesetztem ⁽⁶¹⁾ ¹³⁷).



● Reduktion mit stöchiometrischen Mengen an Reduktionsmittel

Beispiel: Partielle Reduktion von 1 Mol Lactam mit $1/4$ Mol LiAlH_4 zur Carbinolbase ^{138,139,140}).

Dieses Verfahren hat sich innerhalb unserer Arbeitsgruppe nicht bewährt, da meist neben unumgesetztem Lactam auch durchreduziertes cyclisches Amin erhalten wurde ^{141,142,143}).

134) Review: E.WINTERFELD, Synthesis 1975, 617

135) F.BOHLMANN, H.J.MÜLLER und D.SCHÜHMANN, Chem.Ber. 106, 3026 (1973)

136) M.MURAKI und T.MUKAIYAMA, Chem.Lett. 1974, 1447; Synthesis Abstract 4479, 1975, 477

137) H.M.UTZ, Dissertation, Freiburg (1979)

138) A.L.MORRISON, R.F.LONG und M.KÖNIGSTEIN, J.Chem.Soc. (London) 1951, 952

139a) F.GALINOVSKY, A.WAGNER und R.WEISER, Monatsh.Chem. 82, 551 (1951)

139b) F.GALINOVSKY, O.VOGL und R.WEISER, Monatsh.Chem. 83, 114 (1952)

140) W.SCHNEIDER und B.MÜLLER, Justus Liebigs Ann.Chem. 615, 34 (1958)

141a) R.DILLMANN, Dissertation, Karlsruhe (1962)

141b) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Arch.Pharm. 298, 43 (1965)

● Reduktive Alkylierung

Beispiele: Umsetzung mit Grignard-Reagenzien 78,142,144,145).

Umsetzung mit lithiumorganischen Verbindungen 75,78,137,142,143).

Vor allem die Umsetzung mit den reaktiveren lithiumorganischen Verbindungen haben in vielen Fällen gute Ausbeuten an den Carbinolbasen geliefert (zur Reaktivität gegenüber verschiedenen Lactamen s. Kapitel C 7 Seite 121).

● Reduktion zur Stufe der cyclischen Amine und anschließende selektive Oxidation

Beispiel: 1.Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid $\{LiAlH_4\}$ 146)

2.Oxidation des cyclischenamins mit Quecksilber(II)-acetat zum Imoniumsalz (Lit.s. Seite 114).

Diese Reaktionsfolge ist in unserer Arbeitsgruppe in vielen Fällen mit Erfolg durchgeführt worden 75,78,80,141,147).

142) J.HOYER, Dissertation, Freiburg (1969)

143a) D.THON, Dissertation, Freiburg (1975)

143b) D.THON und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 109, 2743 (1976)

144a) R.LUKES, Collect.czechoslov.chem.Comm. 2, 531 (1930)

144b) R.LUKES und O.GROSSMANN, Collect.Trav.Chim.Tchecosl. 8, 533 (1936)

145) M.WALZ, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung

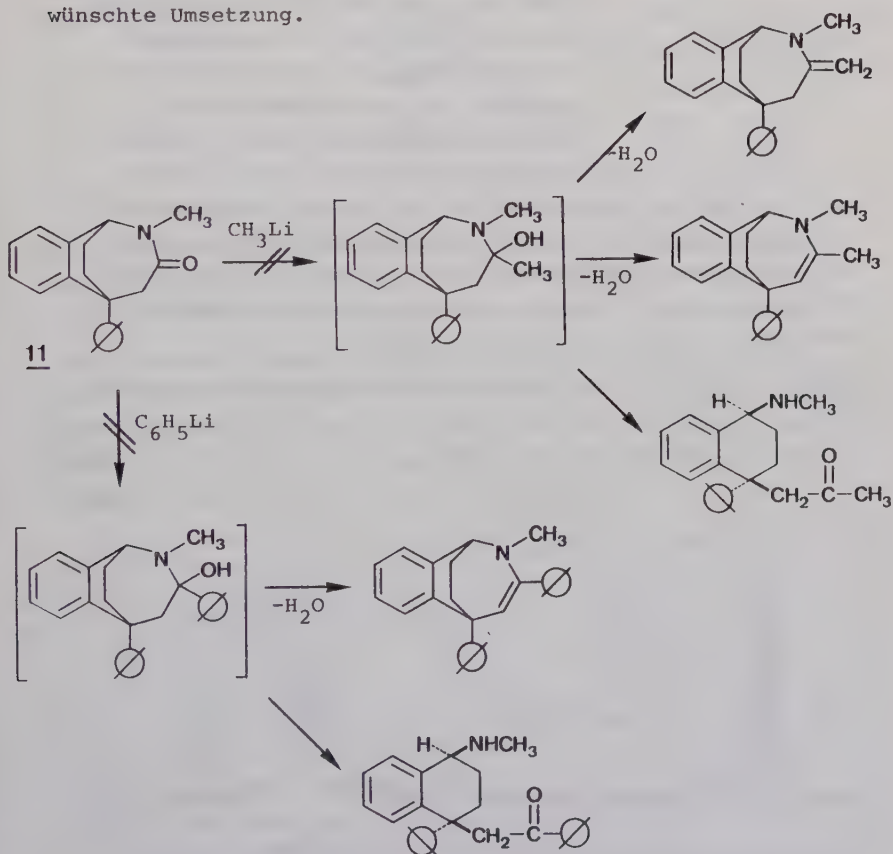
146) N.G.GAYLORD, Reduction with Complex Metal Hydrides, S.594 ff, Interscience Publishers, New York (1956)

147) W.SCHNEIDER, H.J.DECHOW und J.HOYER, Chem.Ber. 104, 1728 (1971)

Durchführung:Umsetzung mit Methyllithium

Das N-Methylactam 11 wurde in Benzol gelöst, mit 2M-Methyllithium-Lösung versetzt und eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach der Hydrolyse wurde die Base über ihr Salz durch Ausschüttelung abgetrennt. Die verbleibende Etherphase enthielt als "Base" jedoch lediglich das Ausgangslactam 11.

Auch Modifikationen der Durchführung erbrachten keine gewünschte Umsetzung.



Umsetzung mit Phenyllithium

Die Reaktion des Lactams 11 mit Phenyllithium-Lösung (20%) in entsprechender Weise führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt. Nach Abtrennung der Nebenprodukte (Diphenyl) verblieb die Ausgangssubstanz.

4. Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid

Mit LiAlH_4 ließ sich das Lactam 11 in THF innerhalb 6 Stunden zum cyclischen Amin 12 reduzieren. Die Identität wurde durch Elementaranalyse des Hydrochlorids und spektrale Daten gesichert. Im IR-Spektrum (Film) fehlt die Lactambande der Ausgangsverbindung. Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.35) zeigt das Signal des Brückenkopfprotons bei 3,73 ppm (Multipllett), das der N-Methylprotonen bei 2,33 ppm (Singulett) und das der Protonen an C-3 bei etwa 3 ppm (Multipllett). Die Aromatenprotonen absorbieren zwischen 6,5 und 7,6 ppm, die der restlichen Methylengruppen zwischen 1,5 und 2,6 ppm.

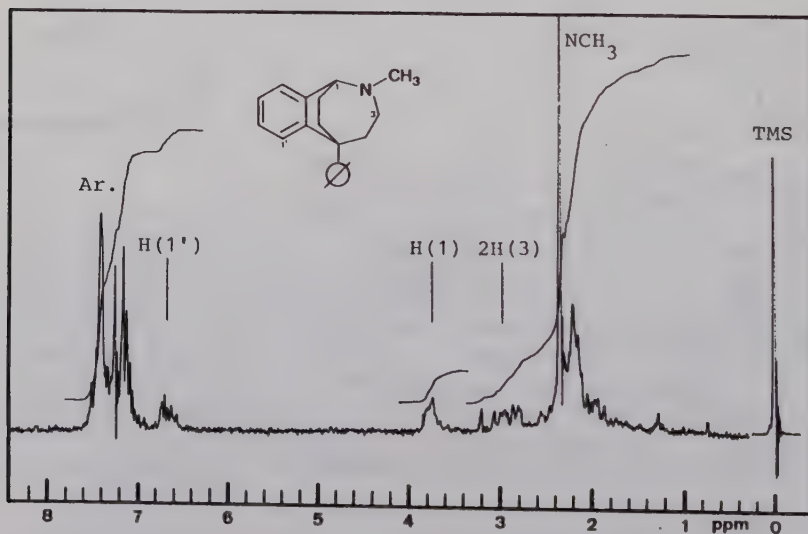
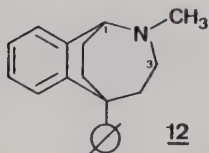
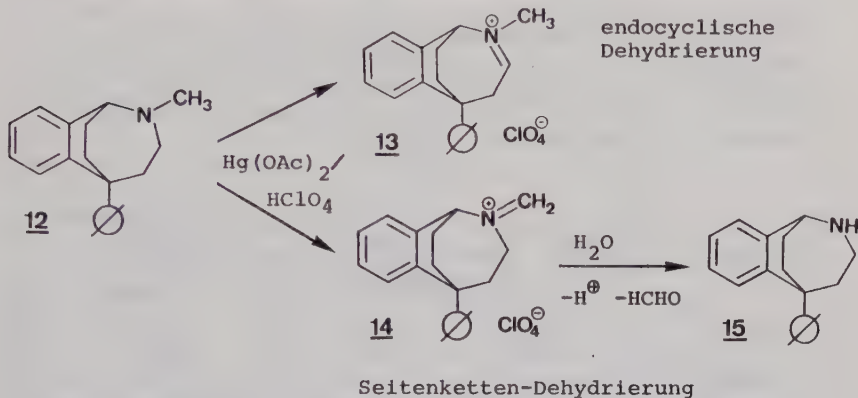


Abb.35 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ von 12 (CDCl_3 , SW 500 Hz)

5. Oxidation des Amins 12 mit Quecksilber(II)-acetat

Voraussagen über den Verlauf von Quecksilber(II)-acetat-Oxidationen sind schwer zu treffen.



Die notwendigen Voraussetzungen für den Oxidationsablauf beim Amin **12** zum Imoniumsals **13** (endocyclische Dehydrierung) (s. Kasten Seite 115) sind gegeben:

● Aus Betrachtungen an DREIDING-Modellen zeigt sich die Erfüllung des stereoelektronischen Prinzips. In beiden am Modell spannungsfreien Konformationen (Abb. 36) steht ein Wasserstoffatom am α -Kohlenstoff (C-3) transcoplanar zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs.

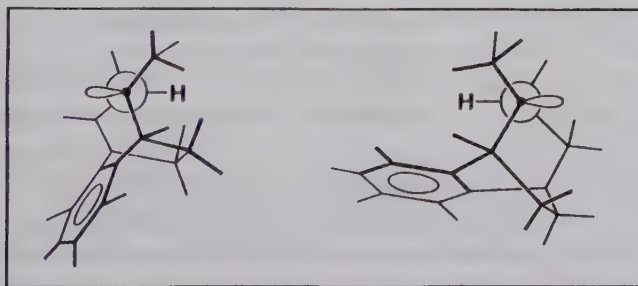
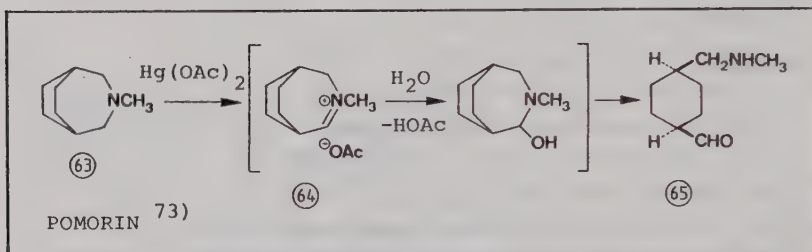


Abb. 36 Modelle von **12**, Bindung N—C-3 in NEWMAN-Projektion

● Da die Dehydrierungstendenz in der Reihenfolge tertiäres, sekundäres, primäres α -C-Atom abnimmt, sollte Ringdehydrierung zu 13 zu erwarten sein.

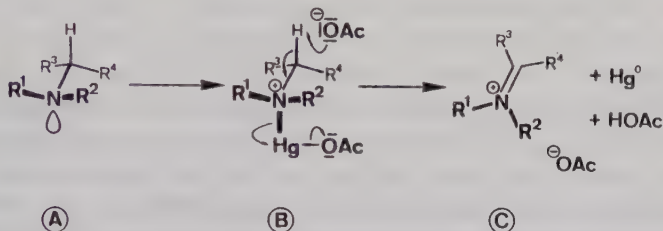
Ein Beispiel für eine erfolgreiche Reaktion an einem Azabicyclo[3.2.2]nonan-System ist die Oxidation des Amins (63) mit Hg(II)-acetat durch POMORIN ⁷³⁾, die über das instabile Imoniumsals (64) zum Aminoaldehyd (65) führte:



- 148) J.TAFEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 1619 (1892)
- 149) J.GADAMER, Arch.Pharm. 253, 274 (1915)
- 150) H.LEGERLOTZ, Arch.Pharm. 256, 123 (1918)
- 151) N.J.LEONARD Reihe: "Unsaturated Amines"
- 151a) 3.Mitt. mit: A.S.HAY, R.W.FULMER und V.W.GASH, J.Am.Chem.Soc. 77, 439 (1955)
- 151b) 4.Mitt. mit: P.D.THOMAS und V.W.GASH, ibid. 77 1552 (1955)
- 151c) 6.Mitt. mit: W.J.MIDDLETON, P.D.THOMAS und D.CHOUDHURY, J.Org.Chem. 21, 344 (1956)
- 151d) 7.Mitt. mit: R.W.FULMER und A.S.HAY, J.Am.Chem.Soc. 78, 3457 (1956)
- 151e) 8.Mitt. mit: L.A.MILLER und P.D.THOMAS, ibid. 78, 3463 (1956)
- 151f) 10.Mitt. mit: F.P.HAUCK jr., ibid. 79, 5279 (1957)
- 151g) 12.Mitt. mit: D.F.MORROW, ibid. 80, 371 (1958)
- 151h) 14.Mitt. mit: A.G.COOK, ibid. 81, 5627 (1959)
- 151i) 15.Mitt. mit: W.K.MUSKER, ibid. 81, 5631 (1959)
- 152) F.G.SCHWARZENBACH und G.ANDEREGG, Helv.Chim.Acta 37, 1289 (1954)
- 153) J.KNABE, Arch.Pharm. 292, 416 (1959)

Die Quecksilber(II)-acetat-Oxidation tertiärer Amine

Hg(II)-acetat wurde als Oxidationsmittel für Amine bereits im vorigen Jahrhundert eingesetzt ¹⁴⁸⁾. GADAMER und seine Mitarbeiter haben diese Reaktion zur Alkaloidstrukturaufklärung verwendet ^{149,150)}. Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus ist von LEONARD und seiner Arbeitsgruppe durchgeführt worden ¹⁵¹⁾.



Aus dem zunächst gebildeten N-merkurierten Komplex wird durch ein Acetation ein α -ständiges Proton abgelöst. Gleichzeitig trennt sich das Quecksilberatom unter Mitnahme des Bindungselektronenpaares vom Stickstoff ab ^{151a)}. Dieses jetzt nullwertige Quecksilber symproportioniert mit überschüssigem Hg(II)-acetat zu Hg(I)-acetat ¹⁵²⁾. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Reaktion von (B) nach (C).

Hierbei ist es unbedingt erforderlich, daß das abzulösende Proton bei (A) in einer Ebene und transständig (transcoplanar) mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs steht (stereoelktronisches Prinzip) ^{151g)}. LEONARD fand auch, daß die Dehydrierungstendenz in der Reihenfolge tertiäres, sekundäres, primäres α -C-Atom abnimmt ^{151d,f)}.

Als Modifikation dieser Reaktion wurde von KNABE der Zusatz von EDTA eingeführt ¹⁵³⁾. Auf diese Weise können Nebenreaktionen (Hydroxylierung, C-Merkurierung) weitgehend unterdrückt werden, während die gewünschte Reaktion weiterhin nach oben beschriebenen Prinzipien abläuft.

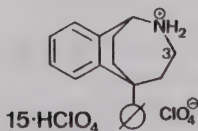
Es konnte gezeigt werden, daß der Zusatz von EDTA das Oxidationspotential erniedrigt ¹⁵⁴⁾. Durch das Ausbleiben der Symproportionierung entsteht hier als Reduktionsprodukt metallisches Quecksilber.

Durchführung:

Die Hg(II)-acetat-Dehydrierung des Amins 12 wurde nach der modifizierten Methode von KNABE (siehe Kasten Seite 115) mit EDTA in verd. Essigsäure durchgeführt. Bereits nach einer halben Stunde wurde die Abscheidung von Quecksilber wahrgenommen. Nach 3stdg. Reaktionszeit wurde abgebrochen, alkalisiert, mit Ether extrahiert und mit ethanolischer Perchlorsäure ein kristallines Salz gefällt.

Das IR-Spektrum (KBr) dieses Perchlorats weist im 6μ -Bereich keine Bande auf. Die Anwesenheit eines Imoniums Salzes war somit auszuschließen.

Im ¹H-NMR-Spektrum ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$) sind Signale bei 4,7 ppm dem Brückenkopfproton, von 3,2 bis 4 ppm den Protonen an C-3 und von 6,4 bis 7,7 ppm den Aromatenprotonen zuzuordnen. Ein Signal für die N-Methylprotonen fehlt.



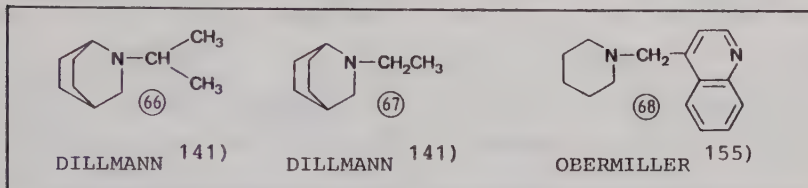
Der Hinweis der spektralen Daten auf des demethylierte Aminperchlorat 15·HClO₄ wurde durch die Elementaranalyse bestätigt.

154) H.MÖHRLE, H.ROHRER und W.ALTENSCHMIDT, Arch.Pharm. 298, 184 (1965)

Überlegungen zum Ablauf der Oxidation als Seitenketten-Dehydrierung

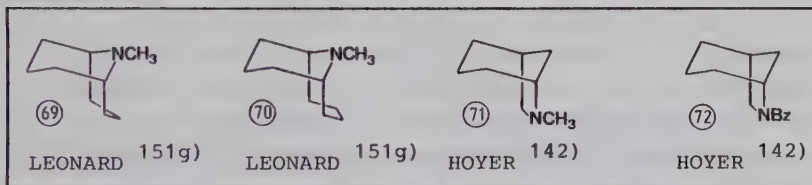
Seitenketten-Dehydrierungen durch Quecksilber(II)-acetat sind bereits in anderen Fällen beobachtet worden:

Tabelle 4 Seitenketten-Dehydrierung bei:



Der Grund für das Mißlingen der Ringdehydrierung besteht bei (66) (Tabelle 4) offensichtlich im Verstoß gegen das Prinzip der Reaktivitätsreihung. Das α -C-Atom der Seitenkette ist tertiär, dasjenige im Bicyclus dagegen sekundär. Bei (67) und (68) sind die α -C-Atome der Seitenkette und des Ringes jeweils gleichwertig. Somit war von vornherein keine Bevorzugung der Ringdehydrierung zu erwarten.

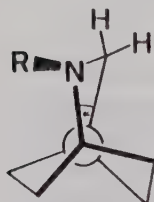
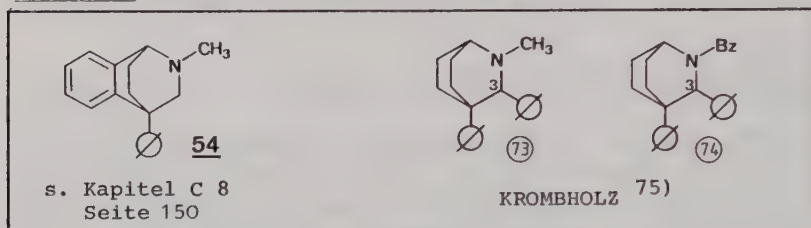
Tabelle 5 Seitenkettendehydrierung bei:



Bei den Beispielen der Tabelle 5 ist wegen der sterischen Verhältnisse und des damit verbundenen Verstoßes gegen das stereoelektronische Prinzip (s. Kasten Seite 115) eine Ringdehydrierung nicht möglich.

Für die Seitenketten-Dehydrierung der Isochinclidine in Tabelle 6 gilt diese Begründung in eingeschränktem Maße.

Tabelle 6 Seitenketten-Dehydrierung bei:



In einigen Fällen ist es möglich gewesen, auch Isochinclidine endocyclisch zu dehydrieren (s. Beispiele in Tabelle 7, Verb. ⁽⁷⁹⁾ und Lit. ⁽⁸⁰⁾).

Die bestehende Vertwistung dieses Systems (α etwa 5°) muß dabei jedoch, um dem stereoelektronischen Prinzip

zu gehorchen, auf etwa 35° erhöht werden ^(78,147).

Das Substitutionsmuster am Isochinclidin spielt für die Fähigkeit des Systems zur Torsion eine entscheidende Rolle.

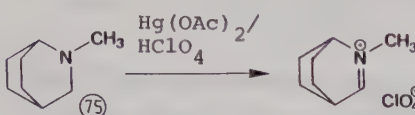
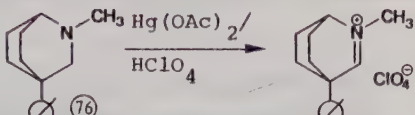
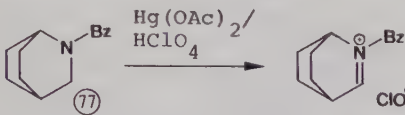
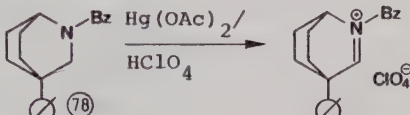
So ist bei 54 durch die Benzanellierung diese Fähigkeit sicher gemindert, wie es Modellbetrachtungen zeigen.

KROMBHOLZ ⁽⁷⁵⁾ führte das Mißlingen der Ringdehydrierung bei ⁽⁷³⁾ und ⁽⁷⁴⁾ auf die Zunahme an innerer Energie beim Übergang der sp^3 -Hybridisierung zur sp^2 -Hybridisierung an C-3 durch verstärkte Wechselwirkung der beiden Phenylreste zurück.

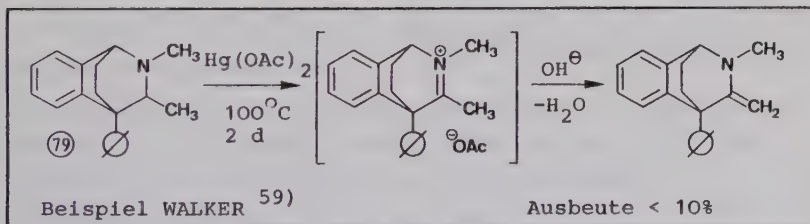
Bei allen drei Beispielen der Tabelle 6 kann auch die Möglichkeit einer sterischen Behinderung des Acetat-Angriffs (s. Kasten Seite 115) durch den Phenylrest am Brückenkopf in Betracht gezogen werden.

Einen Hinweis auf einen derartigen Einfluß der 4-Phenylsubstitution gibt der Ausbeuterückgang bei Beispielen der Tabelle 7.

Tabelle 7 Ringdehydrierung

 Ausbeute 51%	 Ausbeute 25%
 Ausbeute 63% DILLMANN 141)	 Ausbeute 46% KROMBOLZ 75)

Daß auch am benzanellierten Isochinuclidin eine endocyclische Hg(II)-acetat-Dehydrierung möglich ist, zeigt das folgende Beispiel. Hier wird durch die Methylsubstitution an C-3 die Reaktivität gesteigert und möglicherweise die Torsionsfähigkeit des Systems erhöht.

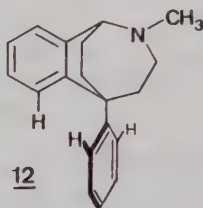
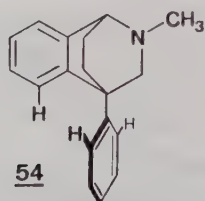


Wenn man die voranstehenden Betrachtungen auf den Verlauf der Dehydrierung des Amins 12 ausdehnt, ergeben sich folgende Feststellungen:

● Das Mißlingen der Ringdehydrierung ist weder auf die Verletzung des stereoelektronischen Prinzips noch auf die falsche Reihenfolge in der Reaktivität der α -C-Atome zurückzuführen.

● Am ehesten läßt sich der Reaktionsablauf mit einer sterischen Behinderung (z.B. des Acetatangriffs) durch einen oder beide Aromaten des Moleküls erklären.

● Möglicherweise wird dieser Effekt dadurch verstärkt, daß die freie Drehbarkeit des Brückenkopfphenylringes durch den anellierten Aromaten beeinträchtigt ist.



Für den gleichartigen Verlauf der Dehydrierung beim Amin 54 gilt die letzte Feststellung ebenfalls. Zusätzlich besteht hier jedoch die Verletzung des stereoelektronischen Prinzips durch die eingeschränkte Torsionsmöglichkeit dieses Systems (s. Seite 118).

Die Hg(II)-acetat-Dehydrierung von 54 ist in Kapitel C 8 auf Seite 150 beschrieben.

Kapitel C 7 Beurteilung der chemischen und spektralen Daten der in den Kapiteln C 2 - C 6 beschriebenen Lactame Im Vergleich zu Literaturdaten

Das chemische Verhalten von Lactamen hängt zum großen Teil von der Mesomeriefähigkeit ihrer Amidgruppierung ab.



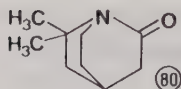
Diese Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen der Carbonylgruppe und dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs wird durch elektronische und sterische Faktoren beeinflusst. So erfordert die mesomere Grenzstruktur (B) die Lage aller Bindungen in einer Ebene. Sowohl durch Torsion der $\text{C}=\text{N}^{\oplus}$ -Bindung (in (B)) als auch durch Abbeugung der Bindungswinkel kann die Mesomeriefähigkeit des jeweiligen Lactams eingeschränkt ¹³²⁾ und das chemische Verhalten verändert werden.

Die Mesomeriebehinderung der Amidgruppierung in Lactamen hat folgende Konsequenzen:

- Die Absorptionsbande der Carbonylgruppe im IR-Spektrum wird wegen des erhöhten Anteils an Grenzstruktur (A) im Resonanzhybrid nach höheren Wellenzahlen verschoben.

- Die negative Formalladung des Sauerstoffs und seine Basizität wird geringer, die des Stickstoffs und dessen Basizität dagegen höher. Dadurch kann der Ort der Protonierung vom Sauerstoff zum Stickstoff wechseln (vergl. Kasten Seite 106). Der direkte Zusammenhang zwischen Basizität (des Sauerstoffs) und Frequenz der Carbonylabsorption konnte für monocyclische Lactame von HUISGEN ¹³²⁾ und für bicyclische Lactame von DECHOW ⁷⁸⁾ und HOYER ¹⁴²⁾ aufgezeigt werden.

● Die Carbonyllaktivität der C=O-Gruppierung steigt mit zunehmender Mesomeriebehinderung an. Dies führt im Extremfall



des durch die Brückenkopflage des Stickstoffs (BREDT-Regel) vollständig mesomeriebehinderten Lactams (80) zu Eigenschaften eines Ketons (z.B. polarographische Reduzierbarkeit) 156).

In diesem Kapitel soll die Korrelation zwischen der Mesomeriefähigkeit und der Reaktivität der Carbonylgruppe gegenüber metallorganischen Reagenzien bei Lactamen aufgezeigt werden.

Tabelle 8 Lactame
aus Kapitel C 2 - C 6

<u>10</u> Seite 43	
<u>11</u> Seite 104	
<u>24</u> Seite 51	
<u>25</u> Seite 51	
<u>36</u> Seite 97	

Die in Tabelle 8 aufgeführten Lactame werden im folgenden mit anderen bicyclischen Lactamen hinsichtlich ihrer Mesomeriefähigkeit verglichen und ihre Reaktivität gegenüber Grignard-Reagenzien und lithi-umorganischen Verbindungen dazu in Beziehung gesetzt.

Tabelle 9 umfaßt ausschließlich bi- oder tricyclische N-methyl-substituierte Lactame, die an der Amidgruppierung zwar ähnliche elektronische Verhältnisse aufweisen, durch unterschiedliche sterische Gegebenheiten jedoch einen weiten Bereich an Mesomeriebehinderung einschließen.

Diese Lactame sind von oben nach unten nach fallenden Wellenzahlen ihrer C=O-Absorption im IR-Spektrum und somit zunehmender Mesomeriefähigkeit angeordnet.

Spalte 4 berücksichtigt in diesem Zusammenhang nicht, zu welchem Produkt die Umsetzung mit dem jeweiligen metallorganischen Reagenz führt.

Tabelle 9 (s. folgende Seiten) zeigt, daß das stark mesomeriebehinderte Lactam II mit Grignard-Reagenzien reagiert, das Lactam III bereits gegenüber Methylmagnesiumjodid resistent, für das reaktivere Phenylmagnesiumbromid jedoch noch empfindlich ist.

Lactam VII wird auch von Phenylmagnesiumbromid nicht mehr angegriffen.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß monocyclische Lactame trotz größerer Mesomeriefähigkeit (geringerer Carbonylaktivität) sich ohne weiteres mit Grignard-Verbindungen umsetzen (z.B. 1-Methylpiperidon(2), N-Methylcaprolactam) ^{144b,157}). Offensichtlich spielen beim Übergang auf bicyclische Systeme zusätzliche Einflüsse (sterische Hinderung ?) eine Rolle.

Lactam VII ist das erste in der Reihe der Tabelle 9, das keine Reaktion mit Methylolithium eingeht, mit den reaktiveren Verbindungen Phenyllithium und n-Butyllithium aber noch reagiert. Die geringen Unterschiede in der Wellenzahl der C=O-Bande zum Lactam VI, welches von Methylolithium angegriffen wird, läßt eine zusätzliche sterische Behinderung bei Lactam VII (zwei Ethanobrücken !) vermuten. Das Lactam VIII an letzter Stelle der Tabelle zeigt weder mit Methylolithium noch mit Phenyllithium eine Reaktion.

(Fortsetzung Seite 126)

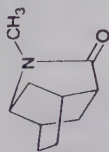
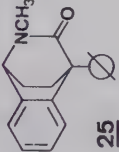
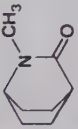
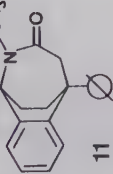
156a) H. PRACEJUS, Chem. Ber. 92, 988 (1959)

156b) H. PRACEJUS, M. KEHLEN, H. KEHLEN und H. MATSCHINER, Tetrahedron 21, 2257 (1965)

157) R. LUKEŠ, V. DUDEK, O. SEDLÁKOVÁ und J. KOŘÁN, Collect. czechoslov. chem. Commun. 26, 1105 (1961)

Tabelle 9

Lactam Nr. Formel Autor	C=O-Bande {cm ⁻¹ } (Referenz ϕ)	Umsetzung mit metallorg. Verbindungen reagiert nicht mit:	reagiert mit:	Salzbildung Protonierung Ort Säure C=O-Bande
I WALZ	1710 Film (c)			HClO_4^{++} 1690 KBr (c) 1720
II WALZ	1700 Film (c)		Methyl-MgI ⁺ Ethyl-MgBr Benzyl-MgBr Phenyl-MgBr	HCl^{++} 1695 KBr (c)
III HOYER	1710 i-Octan (a) 1674 CHCl_3 (a) 1672 Film (a)	Methyl-MgI	Phenyl-MgBr Methyl-Li n-Butyl-Li	(Hydrolyse)
IV <u>36</u>	1680 CHCl_3 (k) 1680 Film (j) 1668 KBr (x)		Phenyl-Li ⁺⁺⁺	---

 V UTZ	1680 CCl ₄ (d) 1675 Film (d) 1660 CHCl ₃ (d)		Methyl-Li Benzyl-Li Phenyl-Li Pyridyl-Li	(Hydrolyse)
 VI 25	1678 CCl ₄ (x) 1664 Nujol (i) 1660 CHCl ₃ (x) 1658 KBr (x)		Methyl-Li Ethyl-Li Phenyl-Li n-Butyl-Li	---
 VII DECHOW	1678 CCl ₄ (h) 1677 i-Octan (b) 1656 KBr (b) 1650 CHCl ₃ (b)	Methyl-MgI Phenyl-MgBr Methyl-Li	Phenyl-Li n-Butyl-Li	? HCl 1686 KBr (b) 1645
 VIII 11	1637 CCl ₄ (x) 1630 KBr (x) 1616 CHCl ₃ (x)	Methyl-Li Phenyl-Li		O HCl 1638 CCl ₄ (x) 1640 KBr (x) 1616 CHCl ₃ (x)

φ) Referenzen siehe Seite 127

- +) Die angegebenen Umsetzungen wurden bisher am N-Benzyl-Lactam durchgeführt.
 ++) Die angegebenen Salze wurden vom N-unsubstituierten Lactam erhalten.
 +++) Reaktionsprodukt ist ungeklärt; die Reaktion wird in vorliegender Arbeit nicht beschrieben.

Stabile Salze treten nur am oberen und am unteren Ende der Tabelle 9 auf. Bei den mesomeriebehinderten Lactamen befindet sich der Ort der Protonierung am Stickstoff, bei den mesomeriefähigen, wie es auch für monocyclische Lactame mittlerer Ringgröße üblich ist, am Sauerstoff (vergl. Kasten Seite 106).

In zwei Fällen konnte die Bildung von Salzen zwar beobachtet, diese wegen Hydrolyse jedoch nicht isoliert werden.

Die Tabellen 10 und 12 zeigen auf, wie sich in Lactamen mit sechs bzw. sieben Ringgliedern die Mesomeriefähigkeit beim Übergang von monocyclischen Systemen zu bicyclischen ändert.

Die Überbrückung des 6-Ringes (Tabelle 10) führt erwartungsgemäß zu einer zunehmenden Behinderung der Lactammesomerie, die in stark gespannten Bicyclen (Verb.36) noch weiter gesteigert wird.

Beim 7-Ring (Tabelle 12) hingegen wird die Überbrückung des Systems erstaunlicherweise von einer zunehmenden Mesomeriefähigkeit begleitet, die selbst diejenige von offenkettigen Amiden (Tabelle 11) übertrifft.

Ähnliche Beobachtungen sind auch von HALL jr. und ZBINDEN beschrieben worden ¹⁶¹⁾.

Möglicherweise trägt hier die Verkürzung der C-N-Bindung mit zunehmender Mesomerie ¹⁶²⁾ zu einer Energieabnahme des bicyclischen Systems bei.

158) N. OGATA, Bull.Chem.Soc.Jap. 34, 245 (1961)

159) M. MASHIMA, ibid. 35, 423 (1962)

160) J. Young, T.C. SIMMONS und F.W. HOFFMANN, J. Am. Chem. Soc. 78, 5637 (1956)

161) H.K. HALL jr. und R. ZBINDEN, J. Am. Chem. Soc. 80, 6428 (1958)

162) M.B. ROBIN, F.A. BOVEY und H. BASH in: J. ZABICKY Ed., The Chemistry of Amides, S.2 ff, Interscience Publishers, New York (1970)

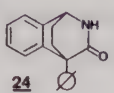
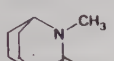
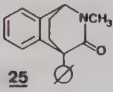
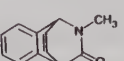
		
1673 CCl ₄ (e) 1669 i-Octan (b) 1656 CHCl ₃ (b) 1652 KBr (b) 1651 Nujol (e)	1695 CCl ₄ (h) 1684 i-Octan (b) 1673 CHCl ₃ (b) 1673 KBr (b) 1673 Nujol (e)	1678 CHCl ₃ (x) 1670 KBr (x) 1675 Nujol (i)

Tabelle 10

Abnahme der Mesomeriefähigkeit bei Überbrückung
C=O-Banden {cm⁻¹}

			
1658 CCl ₄ (h) 1669 CHCl ₃ (g) 1631w	1678 CCl ₄ (h) 1682 i-Octan (b) 1656 KBr (b) 1649 CHCl ₃ (b)	1678 CCl ₄ (x) 1664 Nujol (i) 1658 KBr (x) 1660 CHCl ₃ (x)	1680 Film (j) 1668 KBr (x) 1680 CHCl ₃ (k)

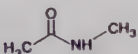
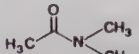
	
1686 CCl ₄ (e) 1655 Film (e) 1653 KBr (m)	1652 CCl ₄ (e) 1643 Film (e) 1633 CHCl ₃ (n)

Tabelle 11

offenkettige Amide
C=O-Banden {cm⁻¹}

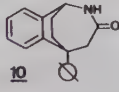
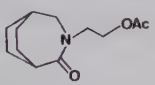
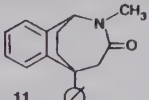
		
1671 CCl ₄ (e) 1654 KBr (e) 1653 CHCl ₃ (b) 1650 Nujol (e)	1657 CCl ₄ (e)	1660 CCl ₄ (x) 1645 KBr (x) 1640 CHCl ₃ (x)
		
1652 CCl ₄ (e) 1646 Film (e) 1634 CHCl ₃ (g)	1630 Film (l)	1637 CCl ₄ (x) 1630 KBr (x) 1616 CHCl ₃ (x)

Tabelle 12

Zunahme der Mesomeriefähigkeit bei Überbrückung
C=O-Banden {cm⁻¹}

(a) 142)	(d) 137)	(g) 158)	(j) 65)	(m) 159)
(b) 78)	(e) 161)	(h) 156b)	(k) 64)	(n) 160)
(c) 145)	(f) 132)	(i) 60)	(l) 73)	(x) diese Diss.

Kapitel C 8 Betrachtungen zur Stabilität von α -Carbinolaminen des Benzoisochinuclidin-Systems, Untersuchungen an Imoniumsalzen und von Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen

Nachdem es weder durch die in Kapitel C 6 (Seite 104) beschriebenen Umsetzungen mit dem Lactam 11 noch ausgehend von dem Nebenprodukt 28c der Diazomethanaddition an das Imoniumsalz 27 (Kapitel C 3 Seite 56 ff und 77) gelungen war, α -Carbinolamine bzw. deren Stabilisierungsprodukte des "Homobenzoisochinuclidin"-Systems herzustellen, werden in diesem Kapitel Carbinolbasen des Benzoisochinuclidin-Systems beschrieben und die bestehenden Kenntnisse über die Isochinuclidin-Reihe erweitert.

α -Carbinolamine stellen Halbaminale von Aldehyden oder Ketonen dar, sind in der Regel instabile Verbindungen ^{†)} und treten als Zwischenprodukte verschiedener Reaktionen auf, ohne daß sie sich immer isolieren oder spektroskopisch nachweisen ließen.

Einen Überblick über wichtige, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Reaktionen (formuliert an cyclischen Verbindungen) gibt Schema 6 .

α -Carbinolamine sind als Zwischenprodukt der reduktiven Lactamalkylierung (A) in Schema 6) im Kapitel C 3 (Seite 53 und 79) beschrieben worden.

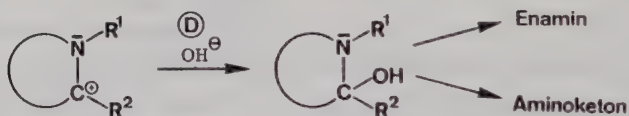
Weitere Reduktionsmethoden, die vom Lactam zum α -Carbinolamin führen, waren auf Seite 108 - 110 aufgeführt.

†) Eine Aufstellung stabiler α -Carbinolamine findet sich in: 74,75,143a)

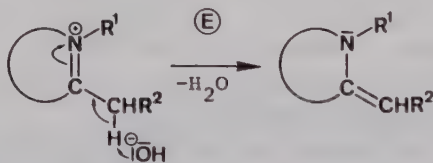
Enamine bilden auch ohne α -Carbinolamin-Zwischenstufe direkt Imoniumverbindungen (E). Hier findet zunächst N-Protonierung und anschließend Verschiebung des Protons zum β -Kohlenstoff statt (110).



Die Alkalisierung von Imoniumsalzlösungen führt zu α -Carbinolaminen und deren Stabilisierungsprodukten zurück (D).



Ein Mechanismus vom Imoniumsalz zum Enamin, der das α -Carbinolamin als Zwischenstufe nicht enthält, (E) ist ebenfalls formuliert worden (80):



Er scheint aber wenig wahrscheinlich, da Hydroxylionen eher nukleophil das dem Imoniumion mesomere Carbeniumion angreifen, und das Gleichgewicht zwischen α -Carbinolamin und Enamin gewöhnlich weit zu letzterem verschoben ist.

Untersuchungen von Carbinolbasen-Gleichgewichten bei verschiedenen Azabicyclen sind von SCHNEIDER und Mitarbeitern durchgeführt worden.

Die dabei gefundenen Gesetzmäßigkeiten reichen für sichere

Vorhersagen über die Art und Lage solcher Gleichgewichte nicht aus und machen weitere Versuche notwendig.

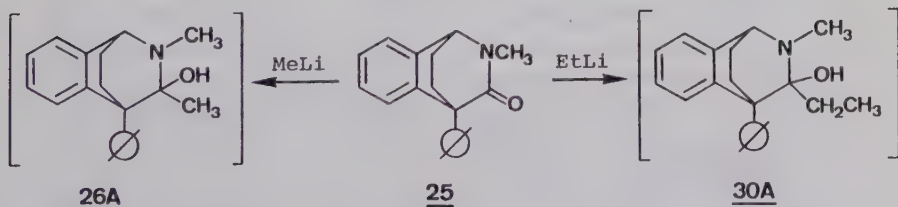
1. α -Carbinolamine mit α -Alkylsubstitution

Von WALKER und ALKALAY ⁶⁰⁾ sind eine Reihe von Lactamen des Benzoisochinuclidin-Systems (s. Tabelle 13) mit lithiumorganischen Verbindungen zu Imoniums Salzen reduziert worden. Als Zwischenprodukte wurden dabei jeweils Enamine formuliert und in wenigen Fällen kristallin isoliert. Von diesen Autoren wurden über Carbinolbasengleichgewichte keine Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 13 zeigt, welche Bestandteile des Carbinolbasengleichgewichts bei verschiedenen α -Carbinolaminen des Isochinuclidin-Systems nachweisbar waren, und welche Produkte bei Protonierung aufgetreten sind.

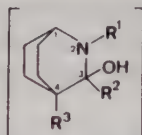
Diese Aufstellung enthält ausschließlich Verbindungen, bei denen Enaminbildung möglich ist.

Eine genauere Untersuchung der Carbinolbasengleichgewichte an benzanellierten Isochinuclidinen in diesem Rahmen wird durch die als Zwischenprodukte formulierten α -Carbinolamine 26A (Seite 53) und 30A (Seite 79) aus den vorangestellten Kapiteln ermöglicht.



(Fortsetzung Seite 133)

Tabelle 13 Carbinolbasengleichgewichte
verschiedener α -Carbinolamine
mit Isochinuclidin-Gerüst



Ausgangsverbindung	AUTOR	im Gleichgew. nachgewiesen	Protonier.- Produkt
R²: Methyl Ethyl n-Propyl Benzyl	 RIETHMÜLLER 80)	$\xrightarrow{\text{OH}^\ominus}$ Amino- keton Enamin	Amino- ketonsalz Imonium- salz
R¹: Methyl Benzyl R²: n-Butyl	 DECHOW 78)	$\xrightarrow{\text{R}^2\text{Li}}$ Amino- keton Enamin	Amino- ketonsalz Imonium- salz
R²: Methyl Ethyl n-Butyl s-Butyl †) Benzyl †)	 THON 143)	$\xrightarrow{\text{R}^2\text{Li}}$ Amino- keton Enamin	Imonium- salz
R²: Methyl ††) Benzyl ††) R³: H Methyl Phenyl	 UTZ 137)	$\xrightarrow{\text{R}^2\text{Li}}$ Amino- keton	Amino- ketonsalz
R¹: Methyl, Benzyl R²: Methyl, Ethyl n-Butyl R³: H, Methyl Ethyl, Phenyl Benzyl u.a.	 WALKER, ALKALAY 60)	$\xrightarrow{\text{R}^2\text{Li}}$ Enamin ϕ)	Imonium- salz

†) bei R²= Benzyl nur Enamin

††) bei R²= Benzyl durch Erhitzen auch Enamin erhältlich

ϕ) Gleichgewicht wurde nicht untersucht

Carbinolbasengleichgewicht 26

Die kristalline Base, die bei der Umsetzung des Lactams 25 mit Methyllithium entstanden war (s. Seite 53), zeigt im IR-Spektrum (Abb.9 Seite 53) im 6μ -Bereich nur eine Bande (KBr, 1612 cm^{-1}).

Das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26B (Abb.10 Seite 54) vorliegende Signal für die vinylischen Protonen (AB-Signal, 3,4 ppm) verschwindet bei Zugabe von D_2O . Dieser Befund spricht für das Vorliegen eines Gleichgewichts aus Enamin 26B und α -Carbinolamin 26A, da nach THON ^{143a)} der Deuteriumaustausch am α -Carbinolamin, das wegen seines geringen Anteils am Gleichgewicht im Spektrum nicht in Erscheinung tritt, stattfindet.

Weder im IR-Spektrum noch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 26B sind Anteile an Aminoketon 26C nachweisbar.

Carbinolbasengleichgewicht 30

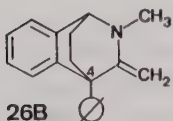
Die reduktive Alkylierung des Lactams 25 mit Ethyllithium (s. Seite 79) lieferte eine Base, deren IR-Spektrum (Film) bei 1645 cm^{-1} eine Bande für die Enamindoppelbindung in 30B aufwies. In einem zwei Stunden später aufgenommenen Spektrum (Luftfeuchtigkeit!) trat zusätzlich eine Bande bei 1705 cm^{-1} in Erscheinung, die einen Anteil an Aminoketon 30C anzeigte.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb.20 Seite 74) von 30B konnte das Quartett des vinylischen Protons wie bei 26B durch D_2O -Zugabe gelöscht werden. Nach einiger Zeit traten weitere Veränderungen im Spektrum auf, ohne daß neue Signale zweifelsfrei dem (ebenfalls deuterierten oder teildeuterierten) Aminoketon hätten zugeordnet werden können.

Auch in diesem Falle scheint demnach ein Carbinolbasengleichgewicht vorzuliegen, in welchem neben dem Enamin IR-spektroskopisch auch ein Anteil an Aminoketon nachweisbar ist.

Beim Trocknen der etherischen Basenlösung über Natriumsul-

sulfat konnte die Aminoketonbande im IR-Spektrum durch Verschiebung des Gleichgewichts beseitigt werden, sie tauchte beim Stehen an der Luft aber wieder auf.



Die Hydrolysestabilität des von WALKER und ALKALAY^{59,60)} erstmals beschriebenen Enamins 26B wurde von THON^{143a)} und KROMBHOLZ⁷⁵⁾ auf die

Phenylsubstitution am Brückenkopf zurückgeführt.

Die erstgenannten Autoren hatten in ihrer Veröffentlichung⁵⁹⁾ darauf hingewiesen, daß bei kleiner werdenden Resten am Brückenkopf (C-4) zunehmende Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung und Isolierung der einzelnen Verbindungen aufgetreten waren.

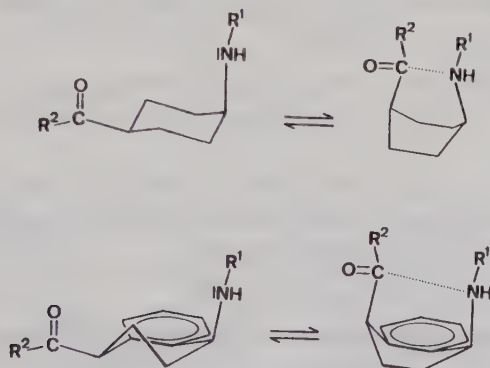
Dies wurde von letzteren Autoren zusammen mit eigenen und anderen Beobachtungen (vergl. Seite 26) dahingehend interpretiert, daß bei weniger raumerfüllenden Brückenkopfsubstituenten die Gleichgewichtslage mehr zum Aminoketon verschoben, bei zunehmender Raumerfüllung jedoch der Anteil an (cyclischem) Enamin erhöht sei.

Möglicherweise hat die Benzanellierung des Systems auf die Gleichgewichtslage der Carbinolbasen einen viel größeren Einfluß als die unterschiedliche Substitution am Brückenkopf.

Es ist bekannt, daß die Konformationsänderung bei Cyclohexan von der Sessel- in die Wannenform - und nur in letzterer kann bei entsprechenden Aminoketonen Carbonyl-Amin-Wechselwirkung zum 3-Isochinuinol stattfinden - zwischen 5 und 6 KCal/Mol (20,9 - 25,1 J/Mol) erfordert¹⁶³⁾. Der Wert für die Änderung vom Twistessel zur Wanne beim Tetralin entsprechenden Cyclohexen beträgt jedoch lediglich 2,7 KCal/Mol (11,3 J/Mol)¹⁶⁴⁾.

Dies bedeutet, daß Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen, die zum 3-Benzoisochinuinol führen, in größerem Ausmaß statt-

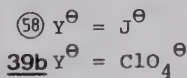
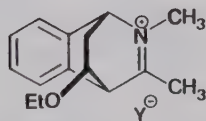
finden, da sich jeweils mehr Moleküle in der Wannenkonformation befinden als bei der entsprechenden Reaktion zum 3-Isochinuclidinol.



Der Einfluß, den die Benzanellierung ohne Brückenkopfsubstitution auf das Carbinolbasengleichgewicht ausübt, sollte aus entsprechenden Untersuchungen an den durch Cycloaddition hergestellten Imoniums Salzen 39b und 39c ersichtlich sein.

Durchführung:

Im Zuge der in Kapitel C 5 beschriebenen Untersuchungen war versucht worden, das Imoniumjodid (58) über die Carbinolbase in das Imoniumperchlorat 39b zu überführen. Dazu wurde die wässrige Lösung von (58) mit verd. Natronlauge al-



- 163) E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S.254 ff, Verlag Chemie, Weinheim (1966)
 164a) W.G.DAUBEN und K.S.PITZER in: M.S.NEWMAN Ed., Steric Effects in Organic Chemistry, S.38, John Wiley and Sons, New York (1956)
 164b) C.W.BECKET, N.K.FREEMAN und K.S.PITZER, J.Am.Chem.Soc. 70, 4227 (1948)

kalisiert, die Base mit Ether extrahiert und mit ethanoli-scher Perchlorsäure ein kristallines Salz gefällt.

Die Elementaranalyse dieses Salzes ergab nicht die berechneten Werte. Sie gestattete es aber, die gegenüber der erwarteten Verbindung 39b um C_2H_4 erniedrigte Summenformel $C_{13}H_{16}NO \cdot ClO_4$ zu ermitteln.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigte neben der typischen Perchloratbande (1100 cm^{-1}) im 6μ -Bereich eine starke Bande bei 1660 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum ($\text{DMSO}_{d6}/\text{CDCl}_3$) (Abb.37) ermöglichte schließlich die Identifizierung als Aminoketonsalz $46 \cdot \text{HClO}_4$ mit α, β -ungesättigter Ketongruppe.

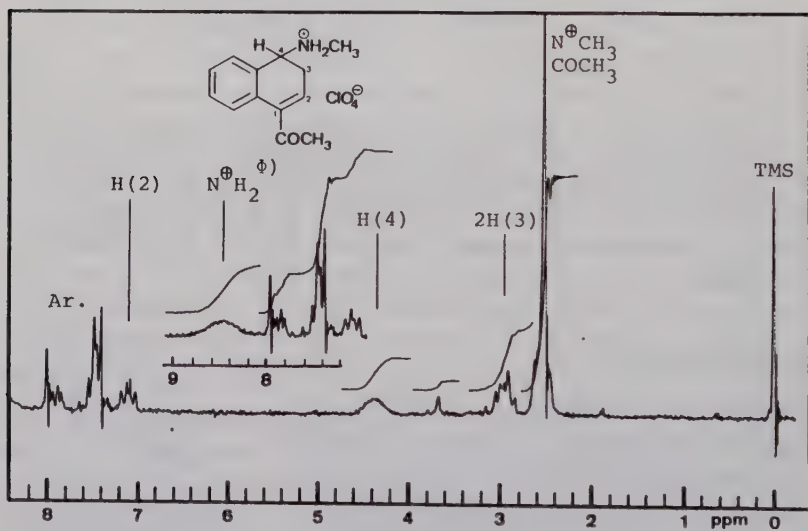
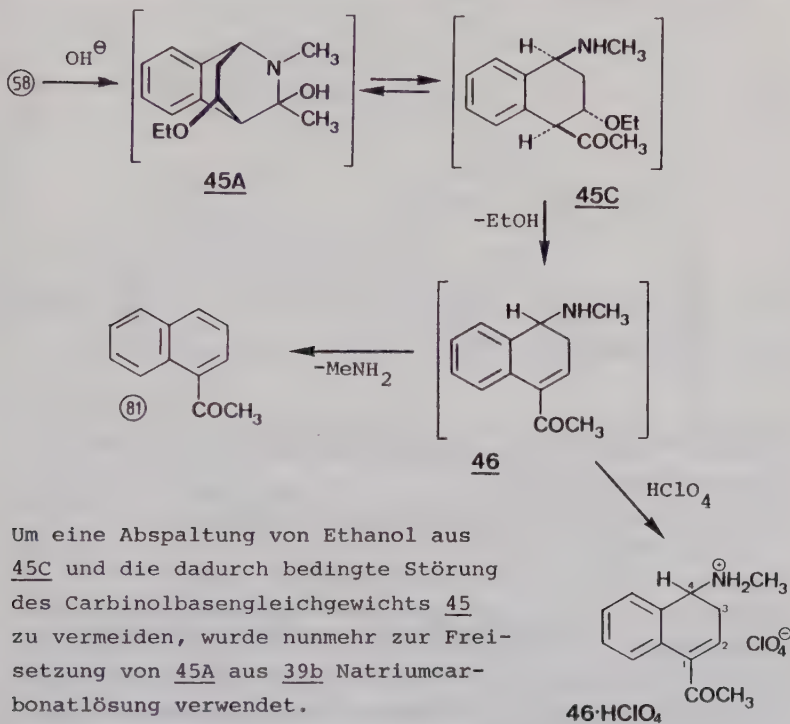


Abb.37 ^1H -NMR-Spektrum von $46 \cdot \text{HClO}_4$ ($\text{DMSO}_{d6}/\text{CDCl}_3$ 1:1, SW 500 Hz) ϕ) Deuteriumaustausch möglich

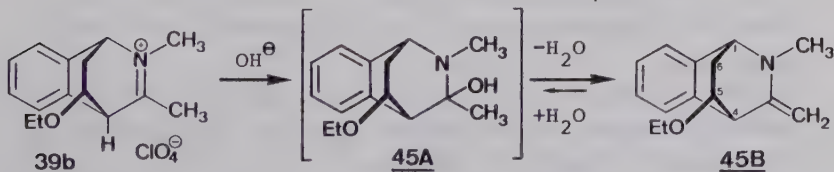
BRADSHER und DAY¹⁶⁵⁾ haben aus (58) durch 5min. Kochen in Natronlauge Naphthylmethylketon (81) erhalten und die nachfolgend abgebildete Reaktionsfolge postuliert.

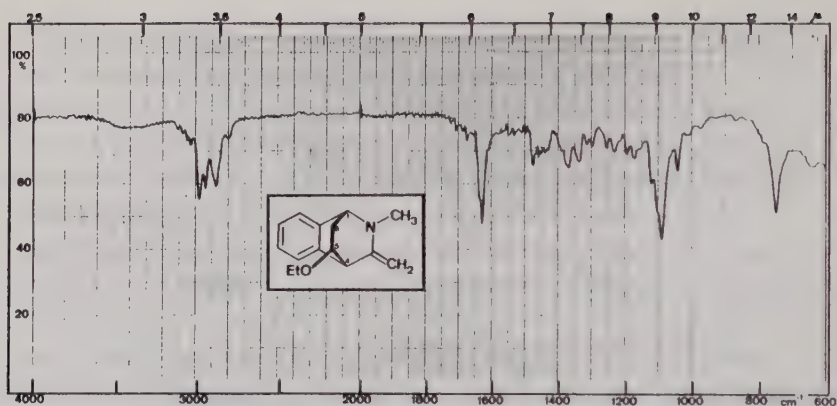
Offensichtlich stellt die Verbindung $46 \cdot \text{HClO}_4$ ein durch Protonierung abgefangenes Zwischenprodukt dieser Reihe dar.



Um eine Abspaltung von Ethanol aus 45C und die dadurch bedingte Störung des Carbinolbasengleichgewichts 45 zu vermeiden, wurde nunmehr zur Freisetzung von 45A aus 39b Natriumcarbonatlösung verwendet.

Das IR-Spektrum (Film) (Abb.38) der extrahierten Base zeigt eine Bande bei 1630 cm^{-1} , die einer Enamindoppelbindung zugeordnet wird.



Abb.38 IR-Spektrum von 45B (Film)

Auch die Auswertung des $^1\text{H-NMR-Spektrums}$ (CDCl_3) (Abb.39) führt zum Enamin 45B:

Aufgelöst erscheinen die Signale der N-Methylprotonen bei 2,13 ppm (Singulett), der Ethoxy- CH_3 -Protonen bei 1,05 ppm (Triplet) und der Aromatenprotonen bei 7,2 ppm.

Zwischen 3,1 und 4,2 ppm liegt eine Signalanhäufung mehrerer Protonen. Es sind dies die Signale der Brückenkopfprotonen H(1) und H(4), der Ethoxy- CH_2 -Protonen, des Protons an C-5 und der vinylischen Protonen der Enaminstruktur.

Die Protonen an C-6 absorbieren bei 1,3 und 2,5 ppm.

Nach Zusatz von D_2O zur Probelösung vermindert sich das Integral über den Signalen zwischen 3,1 und 4,2 ppm um den Anteil zweier Protonen. Dies zeigt den Austausch der vinylischen Protonen gegen Deuterium an und deutet auf einen Anteil an α -Carbinolamin 45A im Gleichgewicht hin (vergl. Seite 133).

Die oben beschriebene Folgereaktion zu $46 \cdot \text{HClO}_4$ beweist zudem das Vorliegen von Aminoketon 45C, ohne daß 45A und 45C direkt spektroskopisch nachweisbar sind.

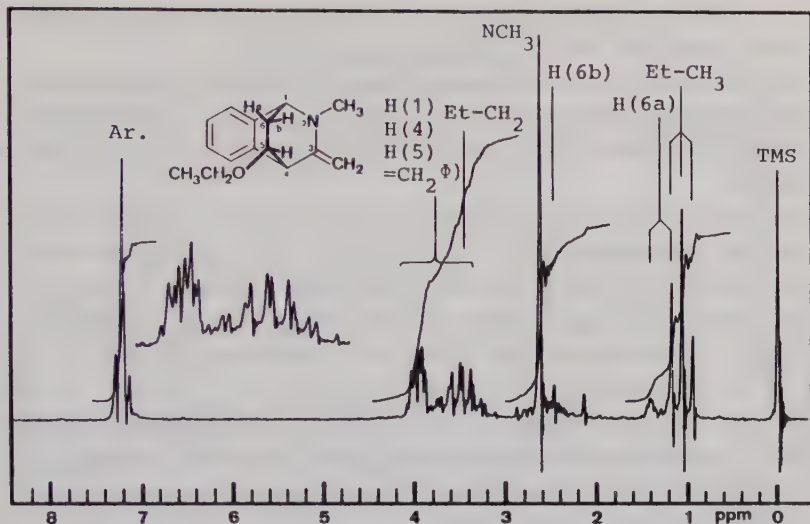
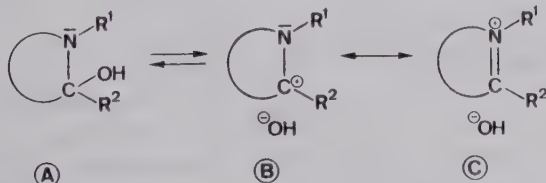


Abb.39 ^1H -NMR-Spektrum von 45B (CDCl_3 , SW 500 / 250 Hz)
 ϕ) Deuteriumaustausch möglich

2. α -Carbinolamine mit α -Phenylsubstitution

Die Stabilität eines α -Carbinolamins wird nach RIECHE ¹⁶⁶⁾ durch elektronenziehende Substituenten am Stickstoff oder durch elektronenliefernde am α -C-Atom erhöht.

Dies wird mit einem dadurch bedingten höheren Anteil von (B) am Pseudobasengleichgewicht begründet.



166) A. RIECHE, E. SCHMITZ und P. DIETRICH, Chem. Ber. 92, 2239 (1959)

So sollte Phenylsubstitution am α -Kohlenstoff zu einer Destabilisierung des α -Carbinolamins (A) führen.

Ihr Einfluß auf eine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung bei der entsprechenden Aminoketonform dürfte wegen der Verminderung der Carbonyllaktivität (Benzophenon-Struktur) ¹⁶⁷⁾ abschwächend sein.

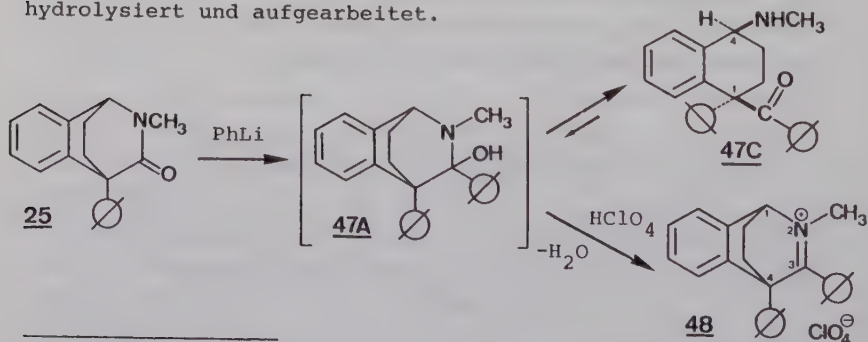
Tatsächlich zeigten Aminoketone aus Isochinuclidin-Carbinolbasen mit der genannten Phenylsubstitution (Enaminbildung ist hier nicht möglich) bei allen bisher beschriebenen Beispielen (Tabelle 14) keine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung, die bei Säurezugabe zum jeweiligen Imoniumsalz führt.

Es war nun interessant zu erfahren, ob die Benzanellierung des Isochinuclidin-Gerüsts die Stabilität des α -Carbinolamins bzw. die Carbonyl-Amin-Wechselwirkung des entsprechenden Aminoketons fördert.

Der Zugang zu einem solchen α -Carbinolamin ohne Phenylsubstitution am Brückenkopf (C-4) war vom Imoniumsalz 39c (Seite 101), zu einem mit Phenylrest in Pos. 4 vom Lactam 25 (Seite 51) möglich.

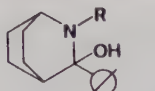
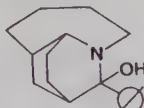
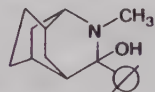
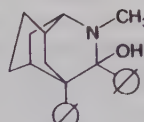
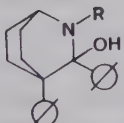
Durchführung:

a) Das Lactam 25 wurde in Benzol gelöst und mit Phenyllithiumlösung versetzt. Nach 5stdg. Erhitzen wurde sauer hydrolysiert und aufgearbeitet.



167) R.T.MORRISON und R.N.BOYD, Lehrbuch der Organischen Chemie 2.Aufl., S.688, Verlag Chemie, Weinheim (1978)

Tabelle 14 Stabilisierungs- und Protonierungsprodukte von α -Carbinolaminen mit α -Phenylsubstitution

Carbinolbase AUTOR	isol. Produkt C=O-Bande (cm^{-1})	Protonierungsprod. Säure C=O-Bande
 DECHOW 78)	→ Aminoketon R= Me 1682 Film R= Bz 1675 Film	Aminoketonsalz HCl 1672 KBr HClO ₄ 1672 KBr HCl 1675 KBr
 THON 143)	→ Aminoketon 1670 Film	Aminoketonsalz HCl 1668 KBr
 UTZ 137)	→ Aminoketon 1675 Film	Aminoketonsalz Pikrins. 1665 KBr Oxals. 1678 KBr
 UTZ 137)	→ Aminoketon 1660 KBr	Aminoketonsalz HCl 1660 KBr
 KROMBHOLZ 75)	→ Aminoketon R= Me 1675 Film R= Bz 1665 Film	Aminoketonsalz HCl 1675 KBr HCl 1660 KBr

Die extrahierte Base zeigt im IR-Spektrum (Film) (Abb.40) eine für Phenylketone typische C=O-Bande bei 1680 cm^{-1} .
 Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) erscheinen ein Singulett für die N-Methylprotonen bei 2,48 ppm, ein Multiplett für H(4) bei

3,20 ppm und ein breites Singulett für das Proton am Stickstoff bei 1,3 ppm.

Diese Daten sichern die Struktur von 47C. Aus den Spektren konnte für das Vorliegen des α -Carbinolamins 47A in nachweisbaren Mengen kein Hinweis entnommen werden.

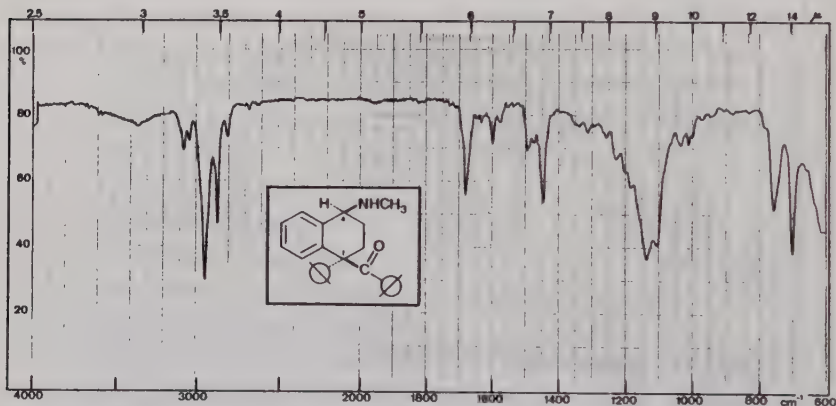


Abb.40 IR-Spektrum von 47C (Film)

Die etherische Lösung von 47C wurde mit ethanolischer Perchlorsäure versetzt und 48 als kristallines Salz gefällt. Im IR-Spektrum (KBr) diese Perchlorats erscheint als einzige Bande im Carbonyl-Bereich eine Absorption bei 1649 cm^{-1} , die einer Imoniumstruktur zugeordnet werden muß.

Das $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3) (Abb.41) von 48 zeigt das Singulett der N-Methylprotonen bei 3,91 ppm, das Multiplett von H(1) bei 6,16 ppm. Die 14 Aromatenprotonen absorbieren von 6,7 bis 8,0 ppm, die 4 Protonen der Ethanobrücke zwischen 1,7 und 3,2 ppm.

Diese spektralen Daten belegen zusammen mit der Elementaranalyse die Bildung des Imoniumsalzes 48 aus dem Amino-keton 47C und zeigen so eine ausreichende Carbonyl-Amin-Wechselwirkung an.

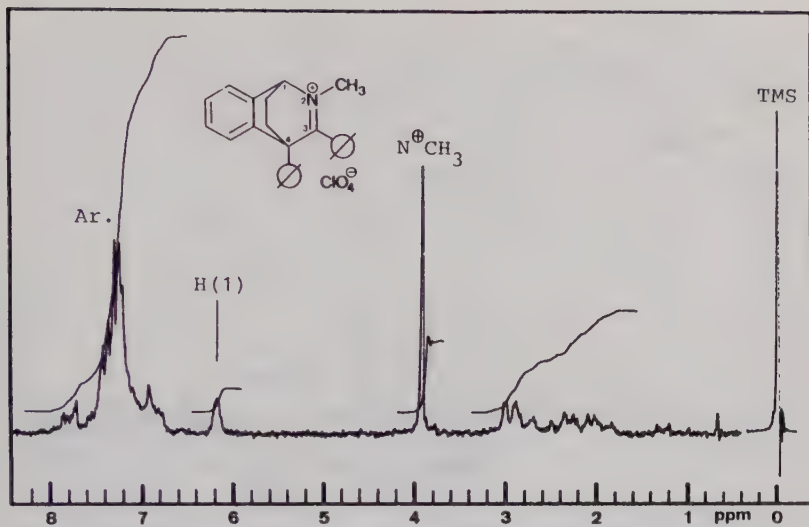


Abb.41 ^1H -NMR-Spektrum von 48 (CDCl_3 , SW 500 Hz)

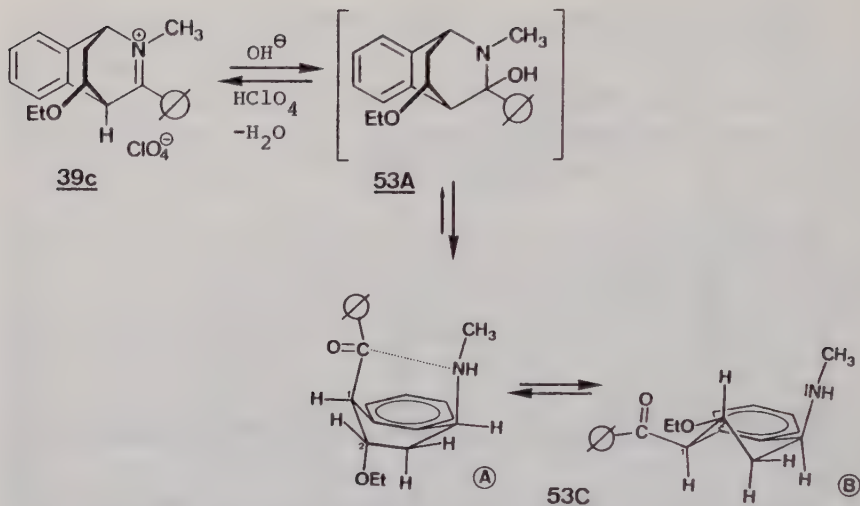
b) Die wässrige Lösung des Imoniumperchlorats 39c wurde mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und sofort mit Chloroform extrahiert.

Das IR-Spektrum (Film) (Abb.42) der erhaltenen Base weist neben der Phenylketonbande bei 1637 cm^{-1} im Carbonylbereich eine weitere schwächere Bande auf.

Letztere kann als Absorption der wechselwirkenden Form (A) (s. folgende Seite) erklärt werden. Das Auftreten solcher zusätzlicher Carbonylbanden von Aminoketonen bei tieferen Wellenzahlen ist von einigen Autoren beschrieben worden ^{78,143,168} .

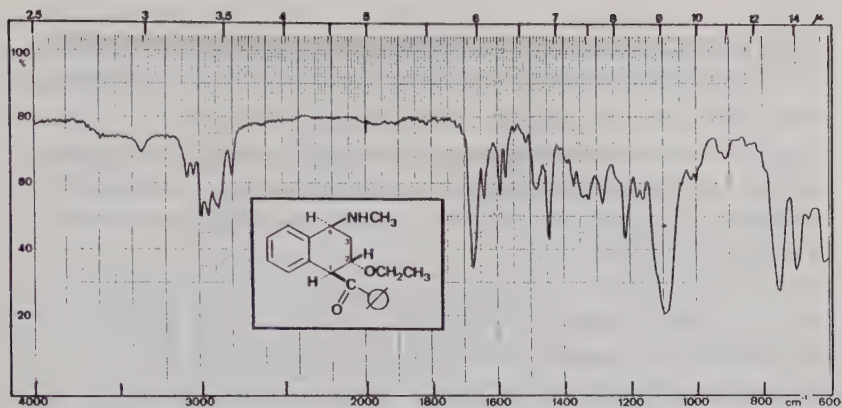
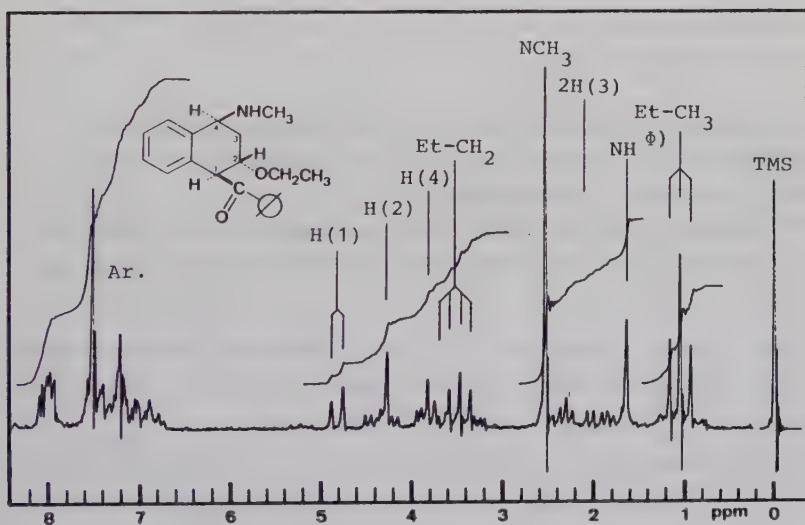
168a) N.J.LEONARD, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Am.Chem.Soc. 77, 6234 (1955)

168b) N.J.LEONARD, M.OKI, J.BRADER und H.BOAZ, *ibid.* 77, 6237 (1955)



Im Gegensatz zur IR-Spektroskopie vermag die ^1H -NMR-Spektroskopie das Nebeneinander von wechselwirkender Form (A) und nicht wechselwirkender Form (B) - jedenfalls bei Raumtemperatur - nicht aufzulösen. Man erhält hier sowohl für die chemischen Verschiebungen als auch die jeweiligen Kopplungskonstanten gemittelte Werte.

Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) (Abb. 43) von 53C enthält für die N-Methylprotonen ein Singulett bei 2,53 ppm, für die Ethyletherprotonen ein Triplett bei 1,04 ppm und ein Quartett bei 3,55 ppm. Die Aromatenprotonen absorbieren zwischen 6,7 und 8,2 ppm. Die ortho-ständigen Protonen des Phenylketons sind dabei deutlich nach tieferem Feld abgesetzt. H(1) bildet ein Dublett ($J = 7,5 \text{ Hz}$) bei 4,82 ppm, H(2) ein Multiplett bei 4,3 ppm und H(4) ein solches bei 3,8 ppm. Die Zuordnung der letzteren Signale, deren chemische Verschiebungen sich wegen der Anisotropieeinflüsse im aromatenreichen Molekül nicht vorherbestimmen lassen, wurde durch Vergleich mit anderen Aminotetralinen (z.B. 22, Abb. 6 Seite 48) getroffen.


 Abb.42 IR-Spektrum von 53C (Film)

 Abb.43 ^1H -NMR-Spektrum von 53C (CDCl_3 , SW 500 Hz)

φ) Deuteriumaustausch möglich

Höhere Anteile der wechselwirkenden Form (A) im Gleichgewicht müßten im Protonenresonanzspektrum einen Einfluß auf die Größe der Kopplungskonstante zwischen H(1) und H(2) haben.

Modellbetrachtungen zeigen, daß der Diederwinkel dieser Protonen in der Wannenkonformation etwa 70° , in der stabileren der beiden Twistesselkonformationen (Form (B) mit pseudo-equatorialer Anordnung des Benzoylrestes und equatorialer Stellung der Ethoxygruppe) jedoch 160° beträgt.

Dem kleineren Winkel käme nach der KARPLUS-CONROY-Beziehung¹⁶⁹⁾ eine Konstante von etwa 1-4 Hz zu (im Spektrum der ringgeschlossenen Verbindung 39c, Abb.30 Seite 102 beträgt die entsprechende Konstante $J_{H(4)H(5)}$ 3 Hz).

Der größere Winkel in Form (B) müßte eine Kopplungskonstante von mehr als 9 Hz bewirken.

Die gemessene Konstante von 7,5 Hz könnte somit tatsächlich einen Mittelwert darstellen und widerspricht nicht der Anwesenheit höherer Anteile an (A), wie sie aus dem IR-Spektrum erkenntlich sind.

Die Protonierung des Aminoketons 53C mit Perchlorsäure führte quantitativ zum Imoniumsalz 39c zurück, was IR-spektroskopisch nachgewiesen wurde.

Damit konnte das Vorliegen einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung auch hier im chemischen Versuch bestätigt werden.

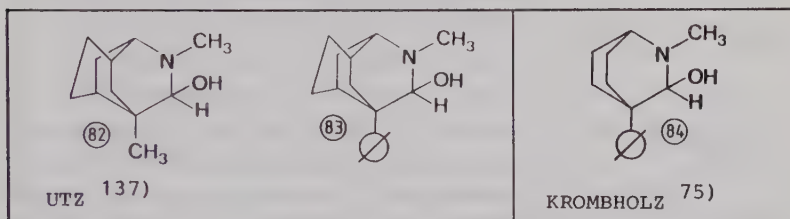
169) H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S.113, Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

3. α -Unsubstituierte α -Carbinolamine

Bei Aminoaldehyden ist die intramolekulare (aber auch die intermolekulare) Carbonyl-Amin-Wechselwirkung wegen der höheren Carbonyllaktivität der Aldehydgruppierung stärker ausgeprägt als bei entsprechenden Aminoketonen.

So konnten schon mehrmals aus Aminoaldehyden stabile α -Carbinolamine erhalten werden ^{170,171}).

Gerade am Isochinuclidin-System gelang in letzter Zeit die Isolierung folgender Carbinolbasen:

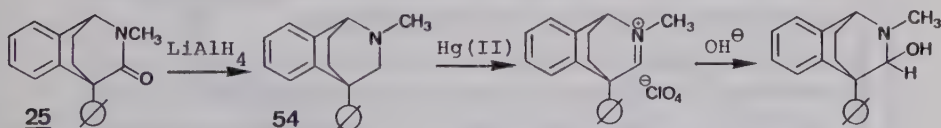


Verbindung (82) konnte kristallin erhalten werden, (83) und (84) fielen als ölige Substanzen an. In keinem Fall war ein Anteil an Aminoaldehyd im IR- und ^1H -NMR-Spektrum nachweisbar.

(82) und (83) waren aus den entsprechenden Aminoaldehyden nach Abspaltung einer N-Tosylgruppe entstanden.

(84) konnte aus dem durch Quecksilber(II)-acetat-Oxidation erhaltenen entsprechenden Imoniumsals durch Alkalisieren hergestellt werden.

Letzteres Verfahren sollte nun auf das benzanellierte Isochinuclidin-System übertragen werden (vergl. Seite 108 ff):



170) A.F.NOELS, J.N.BRAHAM, A.J.HUBERT und P.TEYSSIE, J.Org.Chem. 42, 1527 (1977)

171) W.N.SPECKAMP und H.van OOSTERHOUT, Heterocycles 7, 165 (1977)

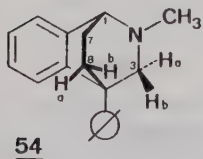
Durchführung:

Das Lactam 25 wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zum cyclischen Amin 54 reduziert. Die Schmelzpunkte von Base und Hydrochlorid stimmten mit den Literaturdaten ⁶⁰⁾ nicht überein.

Das IR-Spektrum (KBr), in dem die Lactam-C=O-Bande fehlt, konnte zur Identifizierung kaum etwas beitragen.

Das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) (Abb.44) jedoch sicherte die Struktur von 54. Es weist ein Singulett bei 2,20 ppm für die N-Methylprotonen und ein Multiplett bei 3,77 ppm für das Brückenkopfproton auf. Die Aromatenprotonen absorbie-

ren zwischen 6,5 und 7,6 ppm. Das Proton an C-1' des anellierten Aromaten ist, wie immer in diesem System, durch den rotationsbehinderten Brückenkopfphenylring diamagnetisch abgesetzt.

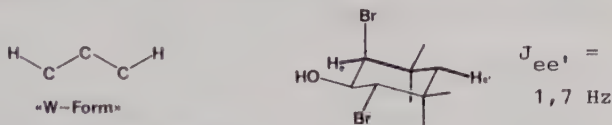


Eine deutliche Strukturbestätigung liefern die Signale der Protonen an C-3. H(3a) liegt im Anisotropiebereich erhöhter Abschirmung des anellierten Aromaten (vergl. Seite 66) und absorbiert bei 2,53 ppm. H(3b) zeigt bei 3,38 ppm ein Dublett mit der geminalen Kopplungskonstante von 10 Hz. H(3a) jedoch weist neben dieser Kopplung eine in aliphatischen Bicyclen gelegentlich zu beobachtende W-Kopplung (s. Kasten) mit H(8a) von 2,2 Hz auf. Das Signal von H(8a) läßt sich in der Signalanhäufung der Protonen an C-7 und C-8 nicht orten.

Long-Range-Kopplungen bei W-Konformation ^{172,173,174)}

Spin-Spin-Kopplungen zwischen Protonen, die durch vier Bindungen getrennt sind, betragen im allgemeinen weniger als 1 Hz und treten daher in ¹H-NMR-Spektren nicht in Erscheinung. Die Stärke dieser Kopplung wird jedoch erhöht, wenn die vier Bindungen in einer Ebene und die Atome in einer Zick-zack-Anordnung (W- oder M-Form) vorliegen.

Diese günstige Anordnung findet man bei den 1,3-diequatorialen Protonen von Cyclohexanderivaten in der Sesselkonformation, die Kopplungskonstanten zwischen 1 und 2 Hz aufweisen.



Dieselben Werte zeigen W-Kopplungskonstanten bei starren aber wenig gespannten bicyclischen Systemen.

In gespannten Bicyclen können sie noch wesentlich höher liegen.

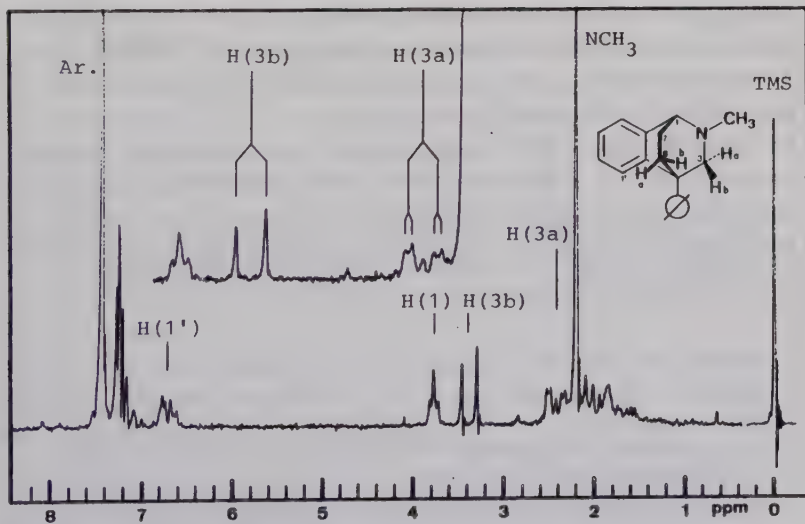
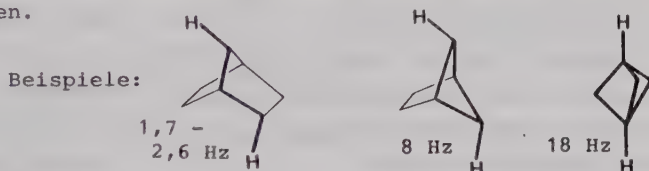
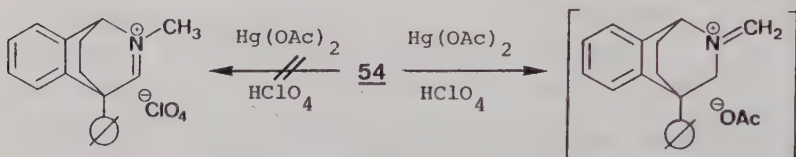


Abb.44 ^1H -NMR-Spektrum von 54 (CDCl_3 , SW 500 / 250 Hz)

Das Amin 54 wurde, wie in Kapitel C 6 auf Seite 116 beschrieben, mit Quecksilber(II)-acetat nach der Methode von KNABE dehydriert. Nach drei Stunden wurde die Reaktion abgebrochen, alkalisiert und aus dem Basenextrakt mit ethanolischer Perchlorsäure ein kristallines Salz erhalten.

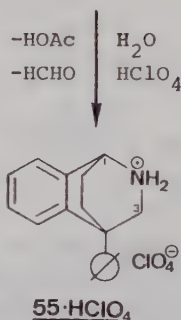


Das IR-Spektrum (KBr) dieses Perchlorates enthält keine Imoniumbande.

Die Vermutung, daß die Reaktion als Seitenketten-Dehydrierung abgelaufen war, wurde durch Elementaranalyse und ¹H-NMR-Spektrum bestätigt.

Das ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-d₆/CDCl₃) von 55·HClO₄ zeigt ein Multiplett für H(1) bei 4,86 ppm, Signale der Aromatenprotonen zwischen 6,5 und 7,8 ppm und ein flaches Signal für die aciden Protonen bei etwa 10 ppm.

Das für 54 (Seite 148) beschriebene Aufspaltungsmuster der Protonen an C-3 ist wegen zusätzlicher Kopplungen mit den Protonen am Stickstoff völlig verändert, kann aber nach Austausch der aciden Protonen gegen Deuterium wieder sichtbar gemacht werden.



-
- 172) H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S.122, Thieme Verlag, Stuttgart (1973)
 173) L.M.JACKMAN und S.STERNHELL, Applications of NMR-Spectroscopy in Org.Chemistry (Org.Chem. Vol.5), S.334, Pergamon Press, Oxford (1969)
 174) M.BARFIELD und B.CHAKRABARTI, Chem.Rev. 69, 757 (1969)

Zum Ablauf der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung siehe Kasten Seite 115.

Der Reaktionsverlauf beim Amin 54 wurde bereits im Kapitel C 6 auf Seite 117 - 120 diskutiert.

Zusammenfassung des Kapitels C 8

Der Einfluß der Benzanellierung am Isochinuclidin-System auf die Lage des Carbinolbasengleichgewichts bzw. die Stärke einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung entsprechender Aminoketone wurde anhand von Beispielen mit und ohne Phenylsubstitution am Brückenkopf (C-4), die im Rahmen dieser Arbeit zugänglich waren, untersucht.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 (folgende Seite) zusammen aufgeführt.

Bei Gleichgewicht 26, 30 und 45 wurde ein spektroskopisch nicht erkennbarer Anteil an α -Carbinolamin durch Austausch der Enamin-Vinylprotonen gegen Deuterium im NMR-Röhrchen (s. Seite 133), bei Gleichgewicht 47 und 53 durch Reaktion der Aminoketone zu Imoniumsalzen bei Protonierung angedeutet.

Anteile an Amiroketon bei den Enaminen 26B, 30B und 45B, die vom Wassergehalt abhängen, wurden nur im Gleichgewicht 30 im IR-Spektrum einer der Luftfeuchtigkeit ausgesetzten Probe gefunden.

Durch eine Folgereaktion zum ungesättigten Aminoketonsalz 46·HClO₄ (s. Seite 136 u. 137) wurde auch bei 45 indirekt ein Aminoketonanteil nachgewiesen.

Die Aminoketone 47C und 53C weisen eine ausreichende Carbonylamin-Wechselwirkung auf, um bei Protonierung die Imoniumsalze 48 bzw. 39c zu liefern.

Stabilisierungs- und Protonierungsprodukte von Carbinolbasen, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.
 IR-Banden im 6μ-Bereich (cm⁻¹)

Tabelle 15 Stabilisierungs- und Protonierungsprodukte von Carbinolbasen, die im Rahmen

Ausgangsverbindung	Carbinolbase	spektroskopisch nachweisbar:	Protonier.-produkt (HClO ₄)
<chem>CN(C)C(=O)c1ccccc1</chem> <u>25</u>	<chem>CN(C)C(O)c1ccccc1</chem> <u>26A</u>	Enamin <u>26B</u> 1612 KBr	Imoniumsalz <u>27</u> 1643 KBr
	<chem>CN(C)C(O)c1ccccc1</chem> <u>30A</u>	Enamin <u>30B</u> 1645 Film Aminoketon <u>30C</u> 1705 Film (+)	Imoniumsalz <u>28b</u> 1640 KBr
	<chem>CN(C)C(O)c1ccccc1</chem> <u>47A</u>	Aminoketon <u>47C</u> 1680 Film	Imoniumsalz <u>48</u> 1649 KBr
	<chem>CN(C)C(O)c1ccccc1</chem> <u>45A</u>	Enamin <u>45B</u> 1630 Film	Imoniumsalz <u>39b</u> 1665 KBr
<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1</chem> <u>39b</u>	<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1</chem> <u>45A</u>	Enamin <u>45B</u> 1630 Film	Imoniumsalz <u>39b</u> 1665 KBr
<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1</chem> <u>39c</u>	<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1</chem> <u>53A</u>	Aminoketon <u>53C</u> 1673 Film 1640	Imoniumsalz <u>39c</u> 1640 KBr

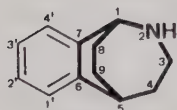
+) nach Zutritt von Luftfeuchtigkeit

Diese Ergebnisse zeigen den großen Einfluß der Benzanellierung des Isochinuclidin-Systems auf die Lage der Carbinolbasengleichgewichte (Stabilisierung der Enaminformen) und die Fähigkeit zur Carbonyl-Amin-Wechselwirkung bei entsprechenden Aminoketonen.

Daß die unterschiedliche Substitution am Brückenkopf mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten die Stabilität der ringgeschlossenen Formen fördert, konnte an den untersuchten Beispielen nicht gezeigt werden. Offensichtlich ist dieser Effekt weitaus schwächer als derjenige des anellierten Aromaten.

Die Synthese von α -unsubstituierten α -Carbinolaminen und Folgeprodukten gelang weder aus dem bicyclischen Lactam 25 noch durch Herstellung 3-unsubstituierter Imoniumsalze durch Cycloaddition (s. Seite 98).

D. Zusammenfassung



Im Rahmen der Erforschung benzanellierter Azabicyclen wurden Synthesewege zum 6,7-Benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-System gesucht. Eine Übersicht über Zugangswege enthält Kapitel C 1 (S.25).

Durch Lactamringschluß gelang aus geeignet substituierten Tetralinderivaten die Synthese von 5-Phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-3-on (Lactam 10) (Kapitel C 2, S.33).

Der Versuch einer Ringerweiterung am Benzoisochinuclidin-System durch die Umsetzung von 2,3-Dimethyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien-perchlorat (Imoniumperchlorat 27) mit Diazomethan und anschließende Solvolyse des Aziridiniumsalses verlief nicht wie erwartet. Lediglich als Nebenprodukt des ersten Reaktionsschritts wurde eine Verbindung des "Homobenzoisochinuclidin"-Systems (2,2-Dimethyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azoniabicyclo[3.2.2]nona-3,6-dienperchlorat, 28c, S.72) erhalten. Der ungewöhnliche Ablauf dieser Reaktionsfolge wurde auf die Phenylsubstitution am Brückenkopf zurückgeführt (Kapitel C 3, S.45).

Der Zugangsweg zum Zielsystem durch Synthese eines bicyclischen Oxims und dessen BECKMANN-Umlagerung wurde wegen der Instabilität einer Zwischenverbindung (4-Chlor-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-essigsäureethylester, 34, S.93) vorzeitig beendet (Kapitel C 4, S.90).

Von Cycloadditionsreaktionen zum Benzoisochinuclidin-System erwies sich die kationische polare Cycloaddition von Ethylvinylether an 2-Methylisochinolinium-perchlorate als geeignet. Auf diese Weise wurden Imoniumsalses mit Methyl- und Phenylsubstitution an C-3 (39b und 39c) hergestellt (Kapitel C 5, S.95).

Die Umsetzung von 39b mit Diazomethan lieferte glatt das entsprechende Aziridiniumsalses, welches bei der Methanolyse

und Hydrolyse hohe Anteile (etwa 70%) an ringerweitertem Produkt neben nicht ringerweitertem erbrachte (Kapitel C 3, S.45).

Zur Untersuchung von Carbinolbasengleichgewichten am "Homo-benzoisochinuclidin"-System sollte 2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-3-on (Lactam 11, S.104) auf die α -Carbinolamin-Stufe reduziert werden.

Dies gelang weder durch Umsetzung mit Methyllithium noch durch Phenyllithium.

Die Reduktion von 11 mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte 2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen (Amin 12, S.112), dessen Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung statt zum erwarteten Imoniumsalz zum demethylierten bicyclischen Amin 15 führte. Der Reaktionsablauf als Seitenketten-Dehydrierung wurde auf die sterische Hinderung des Acetatangriffs am C-3-Proton durch den rotationsbehinderten Phenylring am Brückenkopf zurückgeführt (Kapitel C 6, S.104).

Ein Vergleich verschiedener bi- und tricyclischer N-Methyl-lactame (Tabelle 9, S.124/125) zeigt, wie mit zunehmender Amidmesomeriefähigkeit die Carbonylaktivität gegenüber metallorganischen Reagenzien abnimmt, und gab eine Begründung für das Scheitern der Methyl- und Phenyllithiumreduktion des Lactams 11 (s. oben).

Eine zweite Aufstellung (Tabelle 10, 11, 12; S.127) macht deutlich, daß im Gegensatz zu Sechsringlactamen, bei denen eine Ethanoüberbrückung zu Mesomeriebehinderung führt, bei Siebenringlactamen eine starke Zunahme der Mesomeriefähigkeit erfolgt (Kapitel C 7, S.121).

An Verbindungen des Benzoisochinuclidin-Systems wurde der Einfluß der Benzanellierung und der unterschiedlichen Brückenkopfsubstitution (-H und -C₆H₅ an C-4) auf die Lage der Carbinolbasengleichgewichte untersucht.

Dabei ließ sich an Beispielen mit Alkylsubstitution an C-3 ein Einfluß der Brückenkopfsubstitution nicht nachweisen.

Das Gleichgewicht lag in allen Fällen weit auf der Seite der Enamine (Tabelle 15, S.152). Diese Verschiebung zur Enaminform wird in hohem Maße von der Benzanellierung des Systems verursacht, wie der Vergleich mit Beispielen anderer Autoren ohne Benzanellierung zeigte (Tabelle 13, S.132).

Verbindungen mit 3-Phenylsubstitution wiesen unabhängig vom Rest am Brückenkopf in der Aminoketonform eine so starke Carbonyl-Amin-Wechselwirkung auf, daß bei Protonierung die entsprechenden Imoniumsalze entstanden (Tabelle 15, S.152) (Kapitel C 8, S.128).

E. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Hinweise

Schmelzpunktbestimmung:

Kofler Heiztischmikroskop, Reichert A.G. Wien
(die Werte sind unkorrigiert)

IR-Spektren:

Spektrophotometer: Perkin-Elmer IR 125
Beckman IR 4240
Beckman IR 33

¹H-NMR-Spektren:

Kernresonanzspektrometer: Varian T 60 (60 MHz)
Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS),
2,2-Dimethyl-2-sila-pentan-
5-sulfonsäure-Na (DSS)
Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = \delta_{\text{DSS}} = 0,0$ (ppm)
Die auf ein Proton folgende Ziffer in Klammern gibt die
jeweilige Position dieses Protons an.

UV-VIS-Spektren:

Spektrophotometer: Beckman Model 25

Gaschromatogramme:

Gaschromatograph: Beckman GC-M 1240
Perkin-Elmer F 22

Dünnschichtchromatogramme:

Stationäre Phase: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck
Schichtdicke 0,2 mm
Mobile Phase: Standardlaufmittel: Chloroform
Chloroform/Ethanol (9:1)
Benzol

Detektion: UV 254 nm, Joddampf

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg

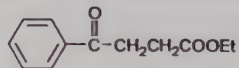
Nomenklatur der Verbindungen

Von den beiden möglichen Nomenklaturen für benzanellierte Azabicyclen (s. Kasten Seite 10 und Bezeichnungen Seite 24) wird wegen des Zusammenhangs der vorliegenden Untersuchungen zu nicht benzanellierten Azabicyclen aus unserer Arbeitsgruppe diejenige verwendet, die vom bicyclischen System ausgeht.

2. Beschreibung der Versuche

■ 3-Benzoylpropionsäureethylester (1)

70 g (0,39 mol) 3-Benzoylpropionsäure (EGA-Chemie, Steinheim), 40 g (0,87 mol)



Ethanol und 7 g frisch mit Protonen beladener stark saurer Ionenaustauscher ¹⁷⁵⁾ in 100 ml Chloroform werden 6 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ionenaustauscher abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rohester im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 75,7 g (93%)

Sdp._{0,04} 106°C (Lit. ¹⁷⁶⁾ Sdp.₂ 128°C)

Schmp. 19°C (Lit. ¹⁷⁶⁾ 18,0 - 19,5°C)

Elementaranalyse C₁₂H₁₄O₃ (206,23)

Ber. C 69,89 H 6,84 Gef. C 70,17 H 6,94

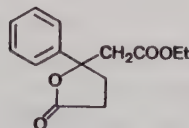
IR (Film): 1725 (Ester-C=O), 1680 cm⁻¹ (Keton-C=O)

175) KOLL. Organikum 13.Aufl., S.713, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1974)

176) BEILSTEINS Handbuch der Organischen Chemie Band 10, S.698, Springer Verlag, Berlin (1927)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,2-7,8 (m; 5H arom.)
 1,26 (t; J = 7Hz, 3H, CH_3)
 4,17 (q; 2H, COOCH_2)
 2,56-3,50 (A_2B_2 -Signal; 4H, CH_2CH_2)

■ 4-Ethoxycarbonylmethyl-4-phenyl-
 butyrolacton (2)



75 g (0,375 mol) Ketoester 1 und 125 g (0,75 mol) Bromessigsäureethylester werden in 500 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und aus dem Tropftrichter der auf Seite 34 abgebildeten Apparatur (Abb.1) langsam (etwa 1 ml / min) auf die Dioxan-gesättigte, auf etwa 100°C vorgeheizte Säule aus Zinkgrieß (200 g, 20 mesh, zuvor aktiviert ⁹⁴) getropft. Das im Auffangkolben gesammelte Produkt wird auf 1 l eiskalte 15proz. Schwefelsäure gegossen, mit Ether ausgeschüttelt, die Etherphase wird vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohlacton wird im Vakuum destilliert und liefert ein gelbes Öl.

Ausbeute: 71 g (78%)

Sdp.₁ 175°C (Lit.⁸⁷) Sdp._{1,5} $165-172^\circ\text{C}$

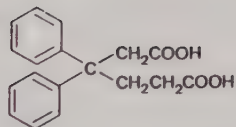
Elementaranalyse $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (248,27)

Ber. C 67,73 H 6,50 Gef. C 67,98 H 6,59

IR (Film): 1725 (Ester-C=O), 1775 cm^{-1} (Lacton-C=O)
 (Lit.⁸⁷) $1735, 1785\text{ cm}^{-1}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,2-7,6 (m; 5H arom.)
 1,16 (t; J = 7Hz, 3H, CH_3)
 4,08 (q; 2H, COOCH_2)
 2,97 (s; 2H, CH_2COOEt)
 2,2-3,0 (m; 4H, CH_2CH_2)

■ 3,3-Diphenyladipinsäure (3)



Zu einer Suspension von 90 g (0,67 mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 360 ml wasserfreiem Benzol werden bei 3°C eine Lösung von 45 g (0,18 mol) Lacton 2 in 120 ml wasserfreiem Benzol getropft. Man rührt bei Raumtemperatur 12 h weiter, gießt die Mischung auf Eis und Salzsäure und extrahiert mit Ether. Die Etherphase wird zweimal mit 20proz. Kalilauge ausgeschüttelt und die gesammelten basischen Extrakte mit 100 g Kaliumhydroxid und 350 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird angesäuert, das gefällte Produkt abfiltriert und aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 21,4 g (40%) (Lit.⁸⁷⁾ 43%)

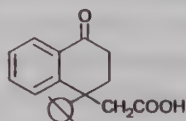
Schmp. 187°C (Lit.⁸⁷) 187-189°C)

Elementaranalyse C₁₈H₁₈O₄ (298,32)

Ber. C 72,47 H 6,08 Gef. C 72,36 H 6,03

IR (KBr): 1710 cm⁻¹ (Carboxyl-C=O)

■ 4-Oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylelessigsäure (4)



Eine Mischung von 20 g (67 mmol) Dicarbonsäure 3, 6,8 ml (10,1 g, 80 mmol)

Oxalylchlorid und 10 Tropfen Pyridin

in 230 ml Benzol werden 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt.

Der Rückstand wird in 350 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter Rühren langsam zu einer Mischung aus 36 ml (79,5 g, 300 mmol) Zinn(IV)-chlorid und 90 ml wasserfreiem Benzol getropft. Man rührt 1/2 h weiter, gießt auf Eis und Salzsäure und extrahiert mit Ether. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand

wird aus Essigsäureethylester/Pentan umkristallisiert.

Ausbeute: 10,7 g (57%) (Lit.⁸⁷⁾ 56%)

Schmp. 175-177°C (Lit.⁸⁷⁾ 175-177°C)

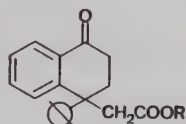
Elementaranalyse $C_{18}H_{16}O_3$ (280,31)

Ber. C 77,12 H 5,75 Gef. C 76,86 H 5,83

IR (KBr): 1705 (Carboxyl-C=O), 1672 cm^{-1} (Keton-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6,8-7,8 (m; 8H arom.)
 8,0-8,25 (m; 1H(5) arom.)
 3,24 (s breit; 2H, CH₂COO)
 11,5 (s; 1H, COOH)
 1,8-3,4 (m; 4H(2,3))

■ 4-Oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 1-naphthylelessigsäure-ethylester (5a)
 -methylester (5b)



10,5 g (37 mmol) Tetraloncarbonsäure 4,

30 ml (23,7 g, 516 mmol) Ethanol und

10 g p-Toluolsulfonsäure werden in 75 ml Chloroform 8 h am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende Öl wird mit Pentan zum Kristallisieren gebracht, die Kristalle aus Pentan umkristallisiert.

Die Herstellung des Methylesters erfolgt analog.

Ausbeute: 5a: 9 g (78%) 5b: (67%)

Schmp. 5a 60-61°C Schmp. 5b 90-93°C

Elementaranalyse 5a $C_{20}H_{20}O_3$ (308,36)

Ber. C 77,90 H 6,54 Gef. C 77,63 H 6,47

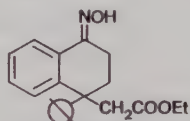
IR 5a (KBr): 1724 (Ester-C=O), 1677 cm^{-1} (Keton-C=O)

IR 5b (KBr): 1730 (Ester-C=O), 1675 cm^{-1} (Keton-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ 5a (CCl_4): $\delta(\text{ppm}) =$ 6,8-7,7 (m; 8H arom.)
 7,95-8,2 (m; 1H(5) arom.)
 1,06 (t; $J = 7\text{Hz}$, 3H, CH_3)
 3,95 (q; 2H, COOCH_2)
 3,14 (s breit; 2H, CH_2COOEt)
 2,1-3,2 (m; 4H(2,3))

$^1\text{H-NMR}$ 5b (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) =$ 6,8-7,7 (m; 8H arom.)
 8,0-8,3 (m; 1H(5) arom.)
 3,53 (s; 3H, CH_3)
 3,24 (AB-Sign.; 2H, CH_2COOMe)
 2,2-3,3 (m; 4H(2,3))

■ 4-Hydroximino-1-phenyl-1,2,3,4-tetra-
 hydro-1-naphthylessigsäureethyl-
 ester (6)



Zu einer Lösung von 1,85 g (6 mmol) Ketoester 5a in 50 ml Ethanol wird bei 60°C die Lösung von 1 g (14 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1 g Natriumacetat in 5 ml Wasser getropft und anschließend 2 h unter Rückfluß erhitzt. Zum abgekühlten Gemisch gibt man 100 ml Wasser und extrahiert zweimal mit Ether. Die Etherphase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die erhaltenen Kristalle werden aus Cyclohexan/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g (93%) Schmp. 126°C

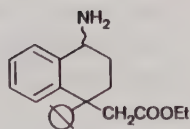
Elementaranalyse $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323,37)

Ber. C 74,28 H 6,55 N 4,33 Gef. C 74,12 H 6,50 N 4,26

IR (KBr): 1730 cm^{-1} (Ester- $\text{C}=\text{O}$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) =$ 6,9-7,5 (m; 8H arom.)
 7,8-8,15 (m; 1H(5) arom.)
 1,08 (t; $J = 7\text{Hz}$, 3H, CH_3)
 4,02 (q; 2H, COOCH_2)
 3,14 (s breit; 2H, CH_2COOEt)
 9,1 (s breit; OH)
 1,7-3,1 (m; 4H(2,3))

■ 4-Amino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1-naphthylessigsäureethylester
(cis/trans-Gemisch) (7)



(trans-7 aus trans-8 s. Seite 164)

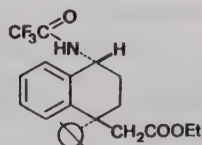
5 g (15,5 mmol) Oximester 6 werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von 5 g frisch bereitetem Raney-Nickel ¹⁷⁷⁾ in einem Heizbad von 60°C unter heftigem Rühren (Magnetrührer) bei Normaldruck hydriert (31 mmol H₂ entspr. 694 ml). Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert das ölige cis/trans-Gemisch 7.

Rohausbeute: 4,8 g (100%)

IR (Film): 3370 (NH), 1725 cm⁻¹ (Ester-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 37, Abb.2 Seite 38

■ 4-Trifluoracetyl-amino-1-phenyl-
1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessig-
säureethylester (trans-Verbindung) (8)



Zu einer Lösung von 900 mg (3 mmol) des cis/trans-Aminoestergemisches 7 in wasserfreiem Ether wird bei 0°C eine Lösung von 0,5 ml (755 mg, 3,6 mmol) Trifluoracethanhydrid in 1 ml desselben Lösungsmittels gegeben. Nach 1 h Stehen bei Raumtemperatur werden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer entfernt. Die verbleibenden Kristalle werden aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 450 mg (38%) Schmp. 145-146°C unter Sublimation

Elementaranalyse C₂₂H₂₂F₃NO₃ (405,40)

Ber. C 65,18 H 5,47 N 3,46 Gef. C 65,14 H 5,43 N 3,53

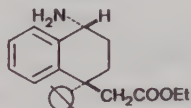
IR (KBr): 3300 (NH), 1735 (Ester-C=O), 1690 cm⁻¹ (Amid-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 39, Abb.3 Seite 40

177) KOLL. Organikum 13.Aufl., S.719, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1974)

GC: Säule: OV 17 (2 m) Trägergas: N₂ (35 ml/min)
 Detektor: FID Temp. Einl. 280° Kol. 270° Det. 300°C
 Ret.zeit: 607 sec (99,5%)

■ Reduktive Abspaltung der Trifluoracetylgruppe aus 8 zu trans-7



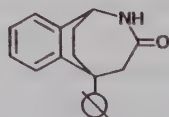
Zu einer Lösung von 400 mg (1 mmol) des Trifluoracetylamids 8 in 5 ml wasserfreiem Ethanol werden 150 mg (4 mmol) feingepulvertes Natriumborhydrid gegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beseitigung des NaBH₄-Überschusses werden 5 ml Aceton zugegeben und weitere 15 min gerührt. Die flüchtigen Anteile werden am Rotationsverdampfer entfernt, 10 ml Wasser zugegeben und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: etwa 250 mg (82%)

IR (Film): identisch mit IR (Film) von cis/trans-7

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 41

■ 5-Phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen-3-on (10)



1,5 g (4,8 mmol) des cis/trans-Aminoester-gemisches 7 werden in einem Heizbad auf 100-110°C erhitzt. Das Lactam 10 fällt

(entweder im öligen Ansatz oder nach Etherbehandlung) kristallin an und kann nach Zugabe von Ether abfiltriert werden. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und das verbleibende Öl in das Heizbad zurückgegeben. Diese Prozedur wird an aufeinanderfolgenden Tagen zweimal wiederholt, wobei eine zunehmende Verharzung des Reaktionsgemisches festzustellen ist.

Die gesammelten Lactamkristalle werden mit Ether gespült.

Ausbeute: etwa 200 mg (24,5% bezogen auf den 64proz. Anteil an cis-7)

Schmp. 238-240°C (ab 200°C Sublimation)

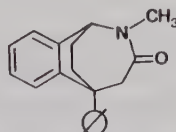
Elementaranalyse $C_{18}H_{17}NO$ (263,32)

Ber. C 82,1 H 6,51 N 5,32 Gef. C 81,81 H 6,48 N 5,42

IR (KBr): 3350 (NH), 1645 cm^{-1} (Lactam-C=O) Abb.4 Seite 44
(CCl_4): 3420, 1660
($CHCl_3$): 3410, 1640

1H -NMR ($DMSO_{d_6}$): Beschreibung Seite 43, Abb.5 Seite 44

■ 2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-aza-bicyclo[3.2.2]nonen-3-on (11)



2 g (7,6 mmol) des Lactams 10 und 700 mg (23 mmol) 80proz. Natriumhydrid (zuvor vom Schutzparaffin befreit) werden in 120 ml wasserfreiem Toluol 1 h unter Rückfluß erhitzt. In die abgekühlte Suspension werden unter Rühren 8 ml (18,2 g, 128 mmol) Methyljodid getropft und anschließend 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Suspension wird filtriert, das Filtrat mit derselben Menge Ether verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibenden Kristalle werden aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (67%) Schmp. 185°C

Elementaranalyse $C_{19}H_{19}NO$ (277,35)

Ber. C 82,28 H 6,91 N 5,05 Gef. C 82,30 H 7,00 N 4,99

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (Lactam-C=O) Abb.31 Seite 104
(CCl_4): 1637
($CHCl_3$): 1616

1H -NMR ($CDCl_3$): Beschreibung Seite 104, Abb.32 Seite 105

■ Hydrochlorid von 11

Die Lösung von 200 mg (0,7 mmol) des Lactams 11 in 10 ml Methanol wird mit der ausreichenden Menge an ges. etherischer Chlorwasserstofflösung versetzt.

Bis zur beginnenden Trübung wird Ether zugegeben, und die im Tiefkühlschrank gefällten Kristalle werden abfiltriert und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 220 mg (97%)

Schmp. 179-180°C

Elementaranalyse $C_{19}H_{20}NO \cdot Cl$ (313,81)

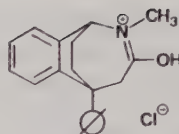
Ber. C 72,71 H 6,42 N 4,46 Cl 11,30

Gef. C 72,47 H 6,47 N 4,55 Cl 11,41

IR (KBr): 1640 cm^{-1} ($C=N^{\oplus}$) Abb.33 Seite 107

(CCl_4): 1638 ($CHCl_3$): 1616

1H -NMR ($CDCl_3$): Beschreibung Seite 108, Abb.34 Seite 107



■ 2-Methyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azabicyclo[3.2.2]nonen (12)

Zu einer siedenden Suspension von 1,5 g

(40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in

50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird

die Lösung von 500 mg (1,8 mmol) des Lactams 11 in 100 ml

THF getropft und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Er-

kalten wird unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 1,5

ml Wasser, 3 ml 15proz. Natronlauge und weiteren 6 ml Wasser

hydrolysiert. Der körnige Niederschlag wird abfiltriert und

dreimal mit siedendem Chloroform extrahiert. Die vereinigt-

en organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer weit-

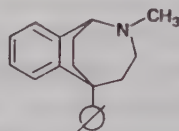
gehend eingengt, zu einem Volumen von 50 ml mit Chloroform

versetzt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat ge-

trocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotations-

verdampfer verbleibt ein gelbliches Öl.

Ausbeute: etwa 450 mg (95%)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 112, Abb.35 Seite 112

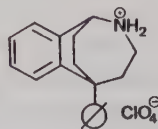
Hydrochlorid (aus etherischer Lösung durch etherische Chlorwasserstofflösung gefällt):

Schmp. 228°C unter Zersetzung (ab 200°C Sublimation)

Elementaranalyse $12 \cdot \text{HCl}$ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N} \cdot \text{Cl}$ (299,83)

Ber. C 76,11 H 7,40 N 4,67 Gef. C 75,80 H 7,35 N 4,80

■ Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung
von 12 zu 5-Phenyl-6,7-benzo-2-azoniabicyclo[3.2.2]nonen-perchlorat
($15 \cdot \text{HClO}_4$)



430 mg (1,6 mmol) Amin 12 werden in einem Gemisch von 10 ml Eisessig und 5 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1,28 g (4 mmol) Quecksilber(II)-acetat und 1,5 g (4 mmol) Natrium-EDTA in 10 ml 1proz. Essigsäure 3 h auf einem 110°C -Heizbad erhitzt. Nach Abkühlen in einem Eiswasserbad wird vom abgeschiedenen Quecksilber dekantiert, die Lösung zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird unter Kühlen mit 8proz. Natronlauge alkalisiert und sofort mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt und mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure bis zur neutralen Reaktion versetzt. Nach Zusatz weniger Tropfen Ethanol kristallisiert das zunächst ölige Perchlorat.

Ausbeute: 225 mg (40%)

Schmp. $285-288^\circ\text{C}$

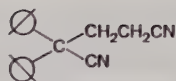
Elementaranalyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N} \cdot \text{ClO}_4$ (349,80)

Ber. C 61,80 H 5,76 N 4,01 Cl 10,14

Gef. C 62,06 H 5,85 N 4,11 Cl 10,02

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$): Beschreibung Seite 116

■ 1,1-Diphenyl-1,3-propandicarbonitril
= α,α -Diphenylglutaronitril (16)



81,7 g (0,5 mol) Diphenylacetonitril

(Merck-Schuchardt, Hohenbrunn) und 15

ml Triton B Hydroxid (40proz. in Methanol) werden in 250 ml THF gelöst und unter Rühren bei 25-30°C innerhalb 2 h mit 26,5 g (0,5 mol) Acrylnitril in 50 ml THF versetzt. Man läßt 12 h stehen, entfernt das Lösungsmittel weitgehend am Rotationsverdampfer, gibt Eis und Wasser zu und extrahiert zweimal mit Chloroform. Die Chloroform-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das anfallende schwarzbraune Öl wird durch Reiben einer Probe mit dem Glasstab und Animpfen mit den so gewonnenen Kristallen zum Kristallisieren gebracht. Die Umkristallisation aus Ethanol liefert farblose Kristalle.

Ausbeute: 83 g (80%) Schmp. 73°C (Lit.⁶⁰⁾ 73-74°C)

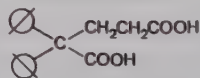
Elementaranalyse C₁₇H₁₄N₂ (246,30)

Ber. C 82,90 H 5,73 N 11,37 Gef. C 82,70 H 5,67 N 11,44

IR (KBr): 2240, 2225 cm⁻¹ (C≡N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,39 (s breit; 10H arom.)
2,2-3,0 (A₂B₂-Sign.; 4H(2,3))

■ α,α -Diphenylglutarsäure (17)



90 g festes Kaliumhydroxid werden unter Stickstoffschutz durch Erwärmen in 300 ml Ethylenglycol gelöst. Unter Rühren

werden 42,5 g (173 mmol) festes Dinitril 16 zugegeben und anschließend zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Nach etwa 5 h ist die Ammoniakentwicklung beendet. Nach dem Abkühlen wird mit 600 ml Wasser verdünnt und mit Ether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird unter Kühlung mit 30proz. Schwefelsäure angesäuert und dreimal mit Ether/Essigsäure-

ethylester (1:1) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibenden Kristalle werden aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Es ist auch möglich, das beim Ansäuern gefällte Produkt abzufiltrieren und mit Wasser zu waschen. Die Reinheit der so gewonnenen Verbindung genügt für den Einsatz zur Cyclisierung zu 18.

Ausbeute: 44 g (90%) (Lit.⁶⁰) 81%

Schmp. 198-200°C (Lit.⁶⁰) 199-200,5°C

Elementaranalyse C₁₇H₁₆O₄ (284,30)

Ber. C 71,82 H 5,67 Gef. C 70,80 H 5,48

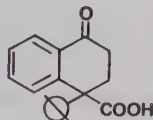
IR (KBr): 1715, 1698 cm⁻¹ (Carboxyl-C=O)
(Lit.⁶⁰) (Nujol) 1724, 1712)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,35 (s breit; 10H arom.)
12,5 (breit. Sign.; 2H, COOH)
1,8-2,9 (A₂B₂-Sign.; 4H, CH₂CH₂)

■ 4-Oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1-naphthylcarbonsäure (18)

30 g (106 mmol) Dicarbonsäure 17 werden unter Rühren in 900 g konz. Schwefelsäure gegeben und 1/2 h weitergerührt.

Nach 12 h wird das Gemisch auf 3000 g Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibenden Kristalle werden aus Essigsäureethylester/Pentan umkristallisiert.



Ausbeute: 13 g (46%) Schmp. 162°C

Elementaranalyse C₁₇H₁₄O₃ (266,28)

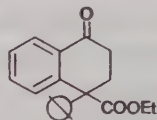
Ber. C 76,67 H 5,30 Gef. C 76,46 H 5,32

IR (KBr): 1700 (Carboxyl-C=O), 1690 cm⁻¹ (Keton-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

7,0-7,75	(m; 8H arom.)
8,0-8,3	(m; 1H(5) arom.)
11,9	(s; 1H, COOH)
2,2-3,3	(m; 4H(2,3))

■ 4-Oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1-naphthylcarbonsäureethylester (19)



In eine Mischung von 300 ml (237 g, 5,2 mol) Ethanol, 25 ml konz. Schwefelsäure und 3 ml 65proz. Oleum werden 10 g (38 mmol) der Ketocarbonsäure 18 gegeben und 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wird weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand auf Eis gegossen und das Produkt mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird vorsichtig mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen (die unveresterte Säure kann so zurückgewonnen werden), über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

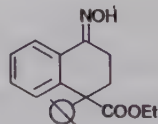
Ausbeute: 7,4 g (70%) Schmp. 88-90°C (Lit.⁶⁰) 89,5-91°C)

IR (KBr): 1717 (Ester-C=O), 1673 cm^{-1} (Keton-C=O)
(Lit.⁶⁰) (Nujol) 1724, 1681)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

6,9-7,7	(m; 8H arom.)
8,0-8,3	(m; 1H(5) arom.)
1,24	(t; J= 7Hz, 3H, CH ₃)
4,30	(q; 2H, COOCH ₂)
2,2-3,3	(m; 4H(2,3))

■ 4-Hydroximino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylcarbonsäureethylester (20)



5 g (17 mmol) des Ketoesters 19 werden in der für 5a auf Seite 162 beschriebenen Weise (3g, 42 mmol Hydroxylaminhydrochlorid) umgesetzt. Die erhaltenen Kristalle werden aus Petrolether/Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 4,3 g (82%)

Schmp. 136-137°C

Elementaranalyse $C_{19}H_{19}NO_3$ (309,35)

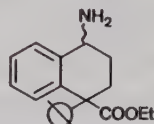
Ber. C 73,76 H 6,19 N 4,53 Gef. C 73,88 H 6,24 N 4,56

IR (KBr): 1725 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

6,85-7,5	(m; 8H arom.)
7,8-8,2	(m; 1H(5) arom.)
9,3	(breit.Sign.; 1H, OH)
1,21	(t; $J = 7\text{ Hz}$, 3H CH_3)
4,27	(q; 2H, COOCH_2)
2,0-3,2	(m; 4H(2,3))

■ 4-Amino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1-naphthylcarbonsäureethylester
(cis/trans-Gemisch) (21)



2 g (6,5 mmol) des Oximesters 20 werden in 50 ml Ethanol gelöst und nach Zusatz von etwa 3g frisch bereitetem Raney-Nickel ¹⁷⁷⁾ im Autoklaven bei 50 atm und 60°C 4 h hydriert.

Alternativ dazu ist auch die Hydrierung bei Normaldruck und 60°C nach der Beschreibung auf Seite 163 möglich.

Im Autoklaven kommt es bisweilen schon zur Bildung des Lactams 24, das in Ethanol schwer löslich ist und im Hydriergemisch auskristallisiert. Dieses Folgeprodukt kann zusammen mit dem Katalysator abfiltriert und in einer SOXLETH-Apparatur mit Methanol extrahiert werden.

Die Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer aus dem jeweiligen Filtrat des Hydriergemisches liefert das ölige cis/trans-Gemisch 21.

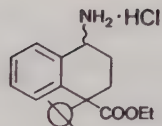
Rohausbeute: 1,9 g (100%)

IR (Film): $3360\text{-}3300$ (NH), 1725 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

6,8-7,7	(m; 9H arom.)
1,20	(t aufgesp.; $J = 7\text{ Hz}$, 3H, CH_3)
4,24	(q aufgesp.; 2H, COOCH_2)
3,8	(m; 1H(4))
1,9	(s breit; 2H, NH_2)

■ Reduktive Aminierung von 19 zu 21·HCl



2,9 g (10 mmol) Ketoester 19 werden in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach Zugabe von 7,7 g (100 mmol) Ammoniumacetat und 330 mg (5,3 mmol) Natriumcyanoborhydrid 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 30proz. Salzsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel weitgehend entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser aufgenommen und vom öligen Bodensatz dekantiert. Die wässrige Lösung wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand kristallisiert nach Behandlung mit Ether innerhalb 2 d zu farblosen Kristallen, die über Phosphorpentoxid getrocknet werden.

Ausbeute: 650 mg (20%)

Schmp. 184°C

Elementaranalyse $C_{19}H_{22}NO_2 \cdot Cl$ (331,83)

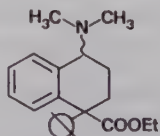
Ber. C 68,77 H 6,68 N 4,22 Gef. C 67,86 H 6,94 N 4,21

IR (KBr): 1725 cm^{-1} (Ester-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) =

6,7-7,9	(m; 9H arom.)
1,20	(t aufgesp.; J= 7Hz, 3H, CH ₃)
4,22	(q; 2H, COOCH ₂)
4,55	(m; 1H(4))
1,8-3,1	(m; 4H(2,3))
ca. 8	(breit.Sign.; 3H, N ⁺ H ₃)

■ 4-Dimethylamino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylcarbonsäureethylester (cis/trans-Gemisch) (22)



1 g (3,4 mmol) Aminoester 21, 1 g (11,7

mmol) 35proz. Formaldehydlösung und 1 g (19,6 mmol) 90proz. Ameisensäure werden 10 h auf etwa 100°C erhitzt. Das Gemisch wird mit 30proz. Salzsäure angesäuert und die flüchtigen Anteile werden am Rotationsverdampfer entfernt. Der

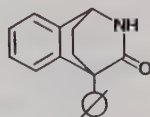
Rückstand wird in 10 ml Wasser aufgenommen, mit 20proz. Natronlauge alkalisiert und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Rohausbeute: etwa 1 g (91%)

IR (Film): 1725 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 47, Abb.6 Seite 48

■ 4-Phenyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]-
octen-3-on (24)



Die Cyclisierung von 1,8 g (6 mmol) des cis/trans-Aminoestergemisches 21 erfolgt auf die für 7 auf Seite 164 beschriebene Weise. Die erhaltenen Kristalle werden mit Ether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 630 mg (41% bezogen auf cis/trans-21) (Lit.⁶⁰) 44%)

Schmp. $268-268,5^\circ\text{C}$ (Lit.⁶⁰) $268-270^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ (249,30)

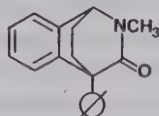
Ber. C 81,90 H 6,07 N 5,62 Gef. C 81,69 H 6,12 N 5,66

IR (KBr): 3170 (NH) , 1670 cm^{-1} (Lactam-C=O) Abb.7 Seite 52
(CHCl_3): 3430, 1678

(Lit.⁶⁰) (Nujol) 3165, 1675)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): Beschreibung Seite 51, Abb.8 Seite 52

■ 2-Methyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-aza-
bicyclo[2.2.2]octen-3-on (25)



7,1 g (29 mmol) Lactam 24, 2,45 g (82 mmol) 80proz. Natriumhydrid und 30 ml (68 g, 480 mmol) Methyljodid werden in der für die Reaktion 10 → 11 auf Seite 165 beschriebenen Weise umgesetzt.

Der verbleibende Rückstand kristallisiert nach Etherbehandlung und wird aus Ether/Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5 g (87%) (Lit.⁶⁰) 95%

IR (KBr): 1658 cm^{-1} (Lactam-C=O)

(CHCl_3): 1660

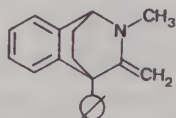
(CCl_4): 1678

(Lit.⁶⁰) (Nujol) 1664

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

6,9-7,1	(m; 8H arom.)
6,4-6,85	(m; 1H(1') arom.)
3,04	(s; 3H, CH_3)
4,57	(m; 1H(1))
1,5-2,5	(m; 4H(7,8))

■ 2-Methyl-3-methyliden-4-phenyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen (26B)



2,8 g (0,4 g-Atom) Lithiumdraht werden in kleinen Stücken mit 100 ml wasserfreiem Ether bedeckt und unter Stickstoffschutz tropfenweise mit 12,5 ml (28,4 g, 0,2 mol) Methyljodid versetzt, so daß die Reaktionsmischung schwach unter Rückfluß siedet.

Das so erzeugte Methyllithium-Reagenz (oder 130 ml einer fertig erhältlichen 1,6molaren Methyllithiumlösung[†]) wird (durch Watte filtriert) zu einer Lösung von 4,5 g (17 mmol) des Lactams 25 in 650 ml wasserfreiem Benzol gegeben und diese Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird mit Eis und Wasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit 50 ml eiskalter 18proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Das Alkalisieren der wässrigen Phase mit 15proz. Natronlauge fällt die zunächst ölige Base, die mit Ether extrahiert wird. Die Etherphase wird getrocknet (Natriumsulfat) und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

†) Merck-Schuchardt, Hohenbrunn

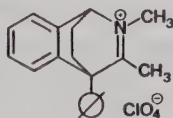
Ausbeute: 4,3 g (96%) (Lit.⁶⁰) 100%)

Schmp. 176°C (Lit.⁶⁰) 172-175°C)

IR (KBr): 1617 cm⁻¹ (C=C-N) Abb.9 Seite 53
(Lit.⁶⁰) (Nujol) 1618, 1610 Schulter)

¹H-NMR (CDCl₃): Abb.10 Seite 54
stimmt mit Lit.-Daten ⁵⁹⁾ überein

■ 2,3-Dimethyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-
azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien-
perchlorat (27)



3 g (11,5 mmol) des Enamins 26B werden
in 20 ml Ether gelöst und bis zur Neu-
neutralisation mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure versetzt.
Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, mit Ether ge-
waschen und aus Essigsäureethylester/Ethanol umkristalli-
siert.

Ausbeute: 3,9 g (94%) Schmp. 227-228°C

Elementaranalyse C₁₉H₂₀N⁺ClO₄⁻ (361,81)

Ber. C 63,07 H 5,57 N 3,87 Cl 9,80

Gef. C 63,24 H 5,59 N 3,93 Cl 9,78

IR (KBr): 1643 cm⁻¹ (C=N⁺) Abb.11 Seite 55

¹H-NMR (DMSO-d₆): Beschreibung Seite 55, Abb.12 Seite 55

■ Umsetzung von 27 mit Diazomethan zum Gemisch 28

4,1 g (11,3 mmol) des Imoniumperchlorates 27 werden in der
notwendigen Menge wasserfreien Methylenchlorids gelöst und
bei 0°C mit 22 mol einer etherischen alkoholfreien Lösung
von Diazomethan (frisch bereitet aus N-Methyl-N-nitroso-
4-toluolsulfonsäureamid {Diazald[®], EGA-Chemie, Steinheim}
178)) versetzt. Man läßt bei Raumtemperatur 12 h stehen,

178) Technical Information, Diazald[®] Kit, EGA-Chemie, Stein-
heim

engt am Rotationsverdampfer auf etwa 1/3 des ursprünglichen Volumens ein und läßt das Produkt im Tiefkühlschrank kristallisieren. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuumexsiccator getrocknet.

Ausbeute: 3,1 g (73%)

Schmp. je nach Ansatz zwischen 195 und 205°C

Elementaranalyse $C_{20}H_{22}N \cdot ClO_4$

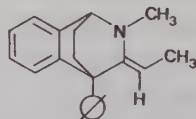
Ber. C 63,91 H 5,90 N 3,73 Cl 9,43

Gef. C 63,89 H 5,95 N 3,77 Cl 9,51

IR (KBr): 1640 cm^{-1} ($C=N^{\oplus}$) s. Seite 60

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO_{d6}): Beschreibung des Gemischspektrums Seite 60 ff
Abb.13 (60 MHz) Seite 62
Abb.17 (250 MHz) Seite 64

■ Abtrennung des Imoniumsalzes 28b als
3-Ethyliden-2-methyl-4-phenyl-5,6-
benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen (30B)
aus dem Gemisch 28



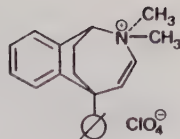
Etwa 400 mg des Gemisches 28 werden fein verrieben, in 20 ml 8proz. Natronlauge suspendiert und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer liefert ein gelbliches Öl (etwa 100 mg).

IR (Film): 1645 cm^{-1} ($C=N$), nach 2stdg. Zutritt von Luftfeuchtigkeit zusätzlich: 1705 cm^{-1} (Keton- $C=O$)
(s. Seite 133) (Lit.⁶⁰) (Nujol) 1656)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 73, Abb.20 Seite 74

IR- und NMR-Spektrum sind jeweils identisch mit denen von 30B aus 25 (s. Seite 178).

- Alkalische Hydrolyse des Gemisches 28 und Abtrennung von 2,2-Dimethyl-5-phenyl-6,7-benzo-2-azoniabicyclo-[3.2.2]nona-3,6-dien-perchlorat (28c)



3 g des Gemisches 28 werden fein verrieben, in 50 ml 2proz. Natronlauge suspendiert und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die basischen Bestandteile werden aus dem abgekühlten Gemisch mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Der sowohl in der wässrigen Phase als auch in der Etherphase ungelöste Rest wird abfiltriert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und bei 110°C getrocknet.

Ölige Basenfraktion: Beschreibung des IR- und ^1H -NMR-Spektrums Seite 75

GC: Säule: OV 17 (2 m) Trägergas: N_2 (25 ml/min)
 Detektor: FID Temp. Einl. 290°C Kol. 265°C Det. 320°C
 starke Erhöhung der Basislinie, Hauptpeaks bei
 501, 561, 876, 1115 s Ret.zeit.

Kristalline Fraktion (28c): etwa 300 mg Schmp. 237-240°C

Elementaranalyse $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}\cdot\text{ClO}_4$ (375,84)

Ber. C 63,91 H 5,90 Gef. C 63,74 H 6,03

IR (KBr): 1655, 1630 cm^{-1} schwach (s.Seite 77)

^1H -NMR (DMSO-d_6): Beschreibung Seite 67, Abb.16 Seite 63

- N-Demethylierung von 28c zu 27 + 26B

150 mg (0,4 mmol) Enammoniumperchlorat 28c und 90 mg (0,8 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Zur erkalteten Lösung werden 20 ml Wasser gegeben und das Gemisch mit 15 ml Benzol extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen bis die wässrige Phase nicht mehr basisch reagiert (pH-Papier). Anschließend wird

die organische Phase mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure neutralisiert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und aus Essigsäureethylester/Ether im Tiefkühlschrank das Perchlorat 27 zur Kristallisation gebracht.

Schmp. 209-211°C

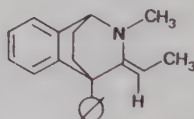
IR (KBr)
 $^1\text{H-NMR}$ (Aceton_{d6}/CDCl₃) } identisch mit den Spektren von 27 aus 26B (s. Seite 175)

Die durch Alkalisieren (8proz. Natronlauge) aus wässriger Lösung freigesetzte Base entspricht 26B.

Schmp. 135-140°C

IR (KBr)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) } identisch mit den Spektren von 26B aus 25 (s. Seite 174/175)

■ 3-Ethyliden-2-methyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen (30B)



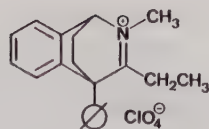
Zu einer Lösung von 440 mg (1,7 mmol) des Lactams 25 in 60 ml wasserfreiem Benzol werden 10 mmol (zuvor aus Lithium und Ethylbromid ¹¹⁶ hergestelltes) Ethyllithium in 10 ml Pentan gegeben. Man erhitzt 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und liefert nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ein gelbliches Öl.

Ausbeute: etwa 400 mg (87%)

Salzbildung zu 28b s. unten

IR (Film)
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) } siehe Seite 176

■ 3-Ethyl-2-methyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien-perchlorat (28b)



300 mg (1,1 mmol) Enamin 30B werden in 10 ml Ether gelöst und mit 35proz. ethanolscher Perchlorsäure neutralisiert. Die gefällten Kristalle werden abfiltriert und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: etwa 400 mg (98%) Schmp. 234-235°C

Elementaranalyse $C_{20}H_{22}N \cdot ClO_4$ (375,84)

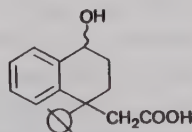
Ber. C 63,91 H 5,90 N 3,73 Cl 9,43

Gef. C 63,67 H 5,97 N 3,80 Cl 9,59

IR (KBr): 1640 cm^{-1} ($C=N^{\oplus}$) (Lit.⁶⁰) (Chlorid, Nujol) 1647)

1H -NMR ($DMSO_{d6}$): Beschreibung Seite 67, Abb.15 Seite 63

■ 4-Hydroxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylessigsäure (cis/trans-Gemisch) (32)



Zu einer mit 8proz. Natronlauge gegen Phenolphthalein alkalisierten Lösung von 4,2 g (15 mmol) der Ketosäure 4 in 50 ml Methanol wird unter Rühren eine Lösung von 1,5 g (40 mmol) Natriumborhydrid in 25 ml durch einige Tropfen 8proz. Natronlauge alkalisierten Methanols gegeben. Man rührt bei Raumtemperatur 20 h weiter. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit 7,3proz. Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibenden Kristalle aus Essigsäureethylester/Pentan umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (33%)

Schmp. 157-159°C

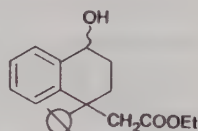
Elementaranalyse $C_{18}H_{18}O_3$ (282,32)

Ber. C 76,57 H 6,43 Gef. C 76,29 H 6,50

IR (KBr): 3420 (OH), 1710 cm^{-1} (Carboxyl-C=O)

1H -NMR ($DMSO_{d6}$): δ (ppm) = 6,8-7,8 (m; 9H arom.)
 4,56 (m; 1H(4))
 3,14 (AB-Sign.; 2H, CH_2COO)

■ 4-Hydroxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 1-naphthylelessigsäureethylester
 (cis/trans-Gemisch) (33)



6,2 g (20 mmol) Ketoester 5 werden in 60 ml Ethanol gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Rühren mit einer Lösung von 1,1 g (30 mmol) Natriumborhydrid in 20 ml zuvor mit 3 Tropfen 8proz. Natronlauge alkalisierten Ethanols versetzt. Man rührt 1 h bei Eiskühlung weiter und läßt 12 h stehen. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 7,3proz. Salzsäure leicht angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und liefert nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ein gelbliches Öl, das am Kugelrohr destilliert wird.

Ausbeute: 4,5 g (72%) Sdp._{0,35} 190°C (Luftbad)

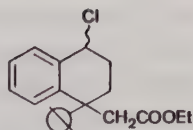
Elementaranalyse $C_{20}H_{22}O_3$ (310,37)

Ber. C 77,39 H 7,15 Gef. C 77,10 H 7,16

IR (Film): 3440 (OH), 1740 cm^{-1} (Ester-C=O)

1H -NMR ($CDCl_3$): Beschreibung Seite 92, Abb.27 Seite 93

■ 4-Chlor-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
1-naphthylessigsäureethylester
(cis/trans-Gemisch) (34)



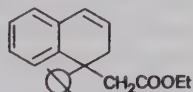
aus 32: 800 mg (2,8 mmol) Hydroxycarbonsäure 32 in 30 ml Chloroform werden mit 1 g (8,4 mmol) Thionylchlorid in 5 ml Chloroform versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 10 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und kurz erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols im Vakuum verbleibt ein gelbliches Öl. Rohausbeute: etwa 900 mg (97%)

aus 33: 4,4 g (14,2 mmol) Hydroxyester 33 in 150 ml Chloroform werden mit 2,5 g (21 mmol) Thionylchlorid in 25 ml Chloroform versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleibt ein gelbliches Öl.
Rohausbeute: 4,5 g (97%)

IR (Film): 1740 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,7-7,6 (m; 9H arom.)
5,24 (m; 1H(4))
(zeigt Verunreinigungen!) 0,95 (t; J= 7Hz, 3H, CH_3)
3,93 (q; 2H, COOCH_2)

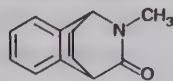
Die Destillation am Kugelrohr liefert:
1-Phenyl-1,2-dihydro-1-naphthylessigsäureethylester (35)



IR (Film): 1740 cm^{-1} (Ester-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Abb.28 Seite 94

■ 2-Methyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]-
octa-5,7-dien-3-on (36)



Eine Lösung von 20 g (145 mmol) Anthranilsäure in 125 ml Aceton wird über einen Zeitraum von 1,5 h zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von 15 g (137 mmol) 1-Methyl-2-pyridon

(EGA-Chemie, Steinheim) und 20 g (170 mmol) Isopentylnitrit (Merck, Darmstadt) in 400 ml Methylenchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit 7,3proz. Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase liefert nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ein zähes dunkles Öl. Das Rohprodukt wird in Benzol aufgenommen, auf eine Chromatographiesäule aus basischem Aluminiumoxid (500 g, Akt.-Stufe 1; Woelm, Eschwege) gegeben und mit Benzol/Ether (1:1) eluiert. Nach einer Fraktion mit Isopentylnitrit (farblos) folgt eine Fraktion, die das Cycloaddukt 36 enthält (gelblich).

Nach dem Entfernen des Elutionsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein Rückstand, der nach einigen Stunden kristallisiert und sich aus Ether/Pentan umkristallisieren läßt.

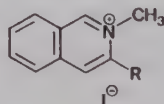
Ausbeute: 1,2 g (5%) (Lit.^{64,65}) 10%)

Schmp. 101-102°C (Lit.⁶⁴) 98-100°C)

IR (KBr): 1668 cm⁻¹ (Lactam-C=O)
(Lit.⁶⁴) (CHCl₃) 1680, Lit.⁶⁵) (Film) 1680)

¹H-NMR (CDCl₃): entspricht Lit.⁶⁴)

- 2-Methyl-isochinolinium-jodid (37a)
- 2,3-Dimethyl-isochinolinium-jodid (37b)
- 2-Methyl-3-phenyl-isochinolinium-jodid (37c)



0,1 mol des jeweiligen Isochinolin-Derivates {a: Isochinolin (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn), b: 3-Methylisochinolin (Ferak, Berlin), c: 3-Phenylisochinolin (44)} und 0,12 - 0,2 mol Methyljodid werden in 30 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer liefert die Quartärsalze als gelbe Kristalle.

Verb.	Ausbeute	Schmp.	Schmp.Lit. ¹²⁵⁾
<u>37a</u>	89%	161°C	159-160,5°C
<u>37b</u>	91%	221-222°C	223-224°C
<u>37c</u>	95%	170-171°C	172-173°C

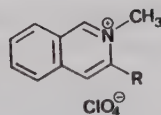
IR (KBr): 37a: 1640, 37b: 1640, 37c: 1635 cm⁻¹

¹ H-NMR (DMSO _{d6}):	<u>37a</u>	<u>37b</u>	<u>37c</u>
δ (ppm)=	7,8-8,5	7,9-8,7	(m; 5H(4,5,6,7,8))
	7,9-8,9		(m; 6H(3,4,5,6,7,8))
	4,61	4,46	4,29 (s; 3H, N ⁺ CH ₃)
	10,2	10,1	10,3 (s; 1H(1))
		2,89	(s; 3H, C-3-CH ₃)
			7,73 (s breit; 5H, C ₆ H ₅).

■ 2-Methyl-isochinolinium-perchlorat (38a)

■ 2,3-Dimethyl-isochinolinium-perchlorat (38b)

■ 2-Methyl-3-phenyl-isochinolinium-perchlorat (38c)



Pro mmol an umzusetzendem Isochinoliniumjodid werden 3 g stark basischer Anionenaustauscher (Ionenaustauscher III, Merck, Darmstadt) in einem Chromatographierohr mit Wasser bedeckt und mit 30 ml einer 1molaren Natriumperchloratlösung aufgeladen (Tropfgeschwindigkeit etwa 5 ml/min). Anschließend wird mit Wasser perchloratfrei gewaschen (mit Kaliumchloridlösung prüfen!).

Das jeweilige Isochinoliniumjodid wird in Wasser gelöst (1 mmol in 20 ml) und über die Säule gegeben (Tropfgeschwindigkeit etwa 3 ml/min). Anschließend wird mit dem doppelten bis dreifachen Volumen Wasser nachgespült.

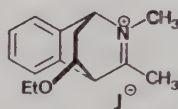
Das Eluat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Verb.	Ausbeute	Schmp.
<u>38a</u>	95%	112°C
<u>38b</u>	85%	191°C
<u>38c</u>	87%	125°C

IR (KBr): 38a,b,c 1640 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO_{d6}): praktisch identisch mit den jeweiligen Spektren von 37a,b,c

■ exo-5-Ethoxy-2,3-dimethyl-7,8-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,7-dien-jodid (58) (entspricht 39b mit unterschiedlichem Anion)



3 g (10,5 mmol) des Isochinolinium-jodids 37b werden in der gerade notwendigen Menge (120 ml) Acetonitril gelöst und mit 2,1 g (30 mmol) Ethylvinylether (frisch destilliert) und 50 mg Hydrochinon versetzt. Man läßt im verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur stehen und verfolgt den Fortgang der Reaktion durch Extinktionsmessung an täglich entnommenen Proben (Maximum des Isochinolinium-ions im UV-Spektrum (Ethanol) bei 345 nm). Täglich werden weitere 2 g Ethylvinylether zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 5 d ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel und überschüssiges Alken werden am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert nach Etherbehandlung und wird ohne starkes Erwärmen aus Ether/Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 3,3 g (88%) (Lit.¹²⁴) 83%

Schmp. 224-225°C (Lit.¹²⁴) 212-215°C)

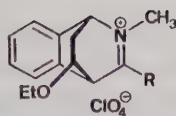
Elementaranalyse C₁₅H₂₀NO·I (357,22)

Ber. C 50,43 H 5,64 N 3,92 Gef. C 50,17 H 5,63 N 4,03

IR (KBr): 1665 cm⁻¹ (C=N⁺)

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO_{d6}): entspricht Lit.^{124,129})

- exo-5-Ethoxy-2-methyl-7,8-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,7-dien-perchlorat (39a)
- exo-5-Ethoxy-2,3-dimethyl-7,8-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,7-dien-perchlorat (39b)



- exo-5-Ethoxy-2-methyl-3-phenyl-7,8-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,7-dien-perchlorat (39c)

Das jeweilige Isochinoliniumperchlorat 38a,b,c wird in der auf Seite 184 zur Synthese von (58) beschriebenen Weise umgesetzt.

39a: Reaktionszeit 6 d (Extinktionsmessung bei 335 nm).

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt eine rote Paste, die nicht gereinigt werden kann, sondern sich weiter zersetzt.

39b: Reaktionszeit 4 d (Extinktionsmessung bei 345 nm).

Der kristalline Rückstand wird aus Ether/Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute 90%

Schmp. 129°C unter retro-

Reaktion (s. Seite 100)

Elementaranalyse $C_{15}H_{20}NO \cdot ClO_4$ (329,77)

Ber. C 54,63 H 6,11 N 4,25 Cl 10,75

Gef. C 54,39 H 6,13 N 4,39 Cl 10,54

IR(KBr): 1665 cm^{-1} (C=N⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): Abb.29 Seite 99

39c: Reaktionszeit 1 d (Extinktionsmessung bei 342 nm).

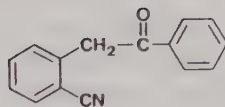
Als Rückstand verbleibt ein farbloser glasartiger Lack, der nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

IR (KBr): 1640 cm^{-1} (C=N⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 101, Abb.30 Seite 102

■ α -Benzoyl-o-tolunitril (40)

24 g (0,8 mol) 80proz. Natriumhydrid werden vom Schutzparaffin befreit und in 200 ml wasserfreiem Ethylenglycolmonomethylether unter Stickstoffschutz zum Sieden erhitzt. In diese Suspension wird innerhalb 20 min eine Lösung von 23,4 g (0,2 mol) o-Tolunitril (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn) und 27,2 g (0,2 mol) Methylbenzoat (Merck, Darmstadt) in 200 ml wasserfreiem Ethylenglycolmonomethylether getropft. Die Mischung wird weitere 7 h unter Rückfluß erhitzt. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand im Eisbad gekühlt und mit 400 ml Ether versetzt. Unter Rühren wird vorsichtig mit 300 ml Wasser hydrolysiert. Der in Ether und Wasser unlösliche Bestandteil wird abfiltriert und mit wenig Hexan gewaschen. Die Etherphase des Filtrats wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand kristallisiert aus Ethanol und wird zusammen mit dem zuvor abfiltrierten Produkt aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.



Ausbeute: 20,8 g (47%) (Lit.¹³⁰) 54%)

Schmp. 110-112°C (Lit.¹³⁰) 110,5-111,5°C)

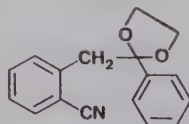
IR (KBr): 2225 (C≡N), 1687 cm⁻¹ (Keton-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) =

7,15-7,8	(m; 7H arom.)
7,9-8,2	(m; 2H, o,o'-C ₆ H ₅ -CO)
4,55	(s; 2H, CH ₂)

■ α -(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-o-tolunitril (41)

20,8 g (94 mmol) Ketonitril 40, 22,3 g (360 mmol) Ethylenglycol und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure werden in 150 ml



Benzol gelöst und am Wasserabscheider 24 h erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit 5proz. Natriumhydrogen-

carbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die Benzol-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die verbleibenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 23 g (92%) (Lit.¹³⁰) 95%

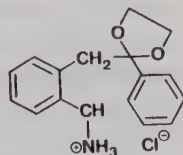
Schmp. 104°C (Lit.¹³⁰) 103°

IR (KBr): 2230 cm⁻¹ (C≡N) (Lit.¹³⁰) 2220

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) =

7,0-7,7	(m; 9H arom.)
3,77	(s; 4H, OCH ₂ CH ₂ O)
3,40	(s; 2H, α-CH ₂)

■ {α(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-o-tolylmethyl}-ammoniumchlorid (42·HCl)



5,3 g (20 mmol) Ketالنتریل 41 werden in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und in einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Stickstoffeinleitungsrohr und Siliconserumkappe vorgelegt. Unter Stickstoffschutz werden 20 ml einer 1molaren Lösung von Boran in THF (Boran-THF-Komplex, EGA-Chemie, Steinheim) mit einer Kolbenspritze durch die Serumkappe zugetropft. Man läßt 24 h bei Raumtemperatur stehen und gibt weitere 10 ml Boran-Lösung zu. Die Reaktion wird 24 h später mit 30 ml wasserfreiem Ethanol unterbrochen. Am Rotationsverdampfer wird die Lösung weitgehend eingengt, der Rückstand wird in 150 ml wasserfreiem Ether aufgenommen und das Hydrochlorid durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas gefällt. Die weißen Kristalle werden abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 4 g (66%) (Lit.¹³⁰) 70,5%

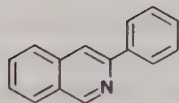
Schmp. 186°C unter Zersetzung (Lit.¹³⁰) 189,5-190,5°C unter Zersetzung

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm):

8,55	(breit. Sign.; 3H, N [⊕] H ₃)
7,1-7,8	(m; 9H arom.)
4,08	(q; J = 6 Hz, 2H, CH ₂ N [⊕])
3,67	(s; 4H, OCH ₂ CH ₂ O)
3,28	(s; 2H, α-CH ₂)

(entspr. Lit.¹³⁰)

■ 3-Phenylisochinolin (44)



Eine Lösung von 3,5 g (11 mmol) 42·HCl in 35 ml Methanol, 70 ml Wasser und 2 ml 31proz. Salzsäure wird 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und mit 8proz. Natronlauge alkalisiert. Das gelbe Präzipitat wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und mit 65 ml einer 0,2molaren Lösung von Jod in Chloroform versetzt. Nach 45 min wird der Überschuß an Jod durch Waschen mit 5proz. Natriumbisulfit-Lösung entfernt. Die Chloroform-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der kristalline Rückstand wird aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (60%) (Lit.¹³⁰) 70%)

Schmp. 99-101°C (Lit.¹³⁰) 99-102°C)

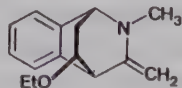
Elementaranalyse C₁₅H₁₁N (205,25)

Ber. C 87,77 H 5,40 N 6,83 Gef. C 87,53 H 5,59 N 6,95

IR (KBr): 1620 cm⁻¹ (C=N)

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 9,32 (s; 1H(1))
7,3-8,3 (m; 10H aromat.)

■ exo-5-Ethoxy-2-methyl-3-methyliden-
7,8-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen
(45B)



300 mg (0,9 mmol) Imoniumperchlorat 39b werden in 10 ml Wasser gelöst, mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und sofort mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es bleibt ein farbloses Öl.

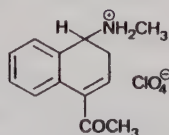
Ausbeute: etwa 200 mg (96%)

IR (Film): 1630 cm^{-1} (C=C-N) Abb.38 Seite 138

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 138, Abb.39 Seite 139

Beim Lösen von 45B in Ether/Ethanol und Zugabe von 35proz. ethanolischer Perchlorsäure fällt 39b kristallin an, das abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet wird (Identifizierung: Schmp. und IR-Spektrum).

■ (4-Acetyl-1,2-dihydro-1-naphthyl)-
methyllummoniumperchlorat (46· HClO_4)



2 g (5,6 mmol) (58) (s. Seite 184) werden in 50 ml Wasser gelöst, mit 10proz. Natronlauge alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet, auf etwa 30 ml eingengt und mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure neutralisiert. Die gefällten Kristalle werden abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: etwa 1 g (60%)

Elementaranalyse $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}\cdot\text{ClO}_4$ (301,72)

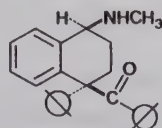
Ber. C 51,75 H 5,35 N 4,64 Cl 11,75

Gef. C 51,90 H 5,45 N 5,42 Cl 11,87

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (Keton-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$): Abb.37 Seite 136

■ (4-Methylamino-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)phenylketon (47C)



1,2 g (4,6 mmol) des Lactams 25 werden in 150 ml wasserfreiem Benzol gelöst und unter Stickstoffschutz mit 20 ml (40 mmol) einer 20proz. (2molaren) Lösung von Phenyllithium in Benzol/Ether (EGA-Chemie, Steinheim) versetzt (Kolbenspritze). Anschließend wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit 10proz. Salzsäure hydrolysiert und die saure Lösung dreimal mit Ether

extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisiert und mit Ether ausgeschüttelt. Der Basenextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein farbloses Öl, das spektroskopisch untersucht wird.

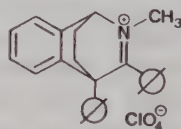
Ausbeute: etwa 300 mg (20%)

IR (Film): 1680 cm^{-1} (Keton-C=O) Abb.40 Seite 142

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 141

Salzbildung mit Perchlorsäure nachstehend.

- 2-Methyl-3,4-diphenyl-5,6-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octa-2,5-dien-perchlorat (48)



200 mg (0,6 mmol) des Aminoketons 47C

werden in 10 ml Ether gelöst und mit

35proz. ethanolischer Perchlorsäure versetzt. Die gefällten Kristalle werden abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. $216-217^\circ\text{C}$

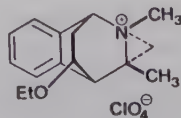
Elementaranalyse $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{ClO}_4$ (422,87)

Ber. C 68,16 H 5,01 Cl 8,39 Gef. C 67,87 H 5,22 Cl 8,65

IR (KBr): 1649 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}^\oplus$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Beschreibung Seite 142, Abb.41 Seite 143

- exo-6-Ethoxy-exo,exo-2,4-dimethyl-8,9-benzo-2-azoniatricyclo[3.2.2.0^{2,4}]-nonen-perchlorat (50)



1 g (3 mmol) des Imoniumperchlorats 39b

werden in 20 ml wasserfreiem Methylen-

chlorid gelöst und bei 0°C mit 6 mmol einer etherischen al-

koholfreien Diazomethan-Lösung (s. Seite 175) versetzt. Nach

einiger Zeit der Stickstoffentwicklung fallen weiße Kristalle aus, die nach 20stdg. Stehen bei Raumtemperatur abfiltriert und im Vakuumexsiccator getrocknet werden.

Ausbeute: 530 mg (51%)

Schmp. 149°C

Elementaranalyse $C_{16}H_{22}NO \cdot ClO_4$ (343,80)

Ber. C 55,89 H 6,45 N 4,07 Gef. C 55,52 H 6,44 N 4,04

1H -NMR ($DMSO_{d6}$): Beschreibung Seite 81, Abb.22 Seite 81

■ Methanolyse von 50 zum Gemisch 51·HClO₄ a,b (s.Seite 82)

100 mg (0,3 mmol) des Aziridiniumperchlorats 50 werden in 20 ml wasserfreiem Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird spektroskopisch untersucht.

1H -NMR ($CDCl_3$): Beschreibung Seite 82, Abb.24 Seite 84

● Freisetzung der Basen 51a,b

Das Salzgemisch wird in wenig Wasser gelöst, mit 8proz. Natronlauge alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der ölige Rückstand wird gaschromatographisch und spektroskopisch untersucht.

GC: Säule: OV 17 (2m) Trägergas: N_2 (30 ml/min)

Detektor: FID Temp. Einl. 280°C Kol. 240°C Det. 300°C

Hauptpeaks bei 288 s (29,8%) und 324 s (63,6%) Ret.zeit

1H -NMR ($CDCl_3$): Beschreibung Seite 85, Abb.25 Seite 86

■ Hydrolyse von 50 zum Gemisch 52a,b (s. Seite 86)

100 mg (0,3 mmol) des Aziridiniumperchlorats 50 werden in 20 ml Wasser 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 8proz. Natronlauge alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase liefert nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen am Rotationsverdampfer

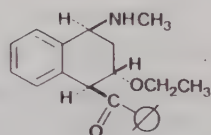
einen öligen Rückstand, der gaschromatographisch und spektroskopisch untersucht wird.

GC: Säule: OV 17 (2 m) Trägergas: N₂ (30 ml/min)
 Detektor: FID Temp. Einl. 280° Kol. 240° Det. 300°C
 Hauptpeaks bei 311 s (68,2%) und 377 s (26,5%) Ret.zeit

IR (CCl₄): 3580, 3640 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 86, Abb.26 Seite 87

■ (2-Ethoxy-4-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)phenylketon (53c)



Die wässrige Lösung von 150 mg (0,4 mmol) des Imoniumperchlorats 39c wird mit Natriumcarbonatlösung alkalisiert und sofort mit Chloroform extrahiert. Das Trocknen (Natriumsulfat) der Chloroformphase und Eindampfen am Rotationsverdampfer liefert ein schwach gelbes Öl, das spektroskopisch untersucht wird.

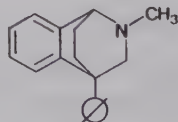
IR (Film): 1673, 1640 cm⁻¹ (Keton-C=O) s. Seite 143,
 Abb.42 Seite 145

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 144, Abb.43 Seite 145

Salzbildung mit Perchlorsäure:

Die etherische Lösung von 53c wird mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure versetzt. 39c fällt kristallin an und wird durch sein IR-Spektrum identifiziert.

■ 2-Methyl-4-phenyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octen (54)



Die Reduktion von 500 mg (1,9 mmol) des Lactams 25 mit 1,5 g (40 mmol) Lithiumaluminiumhydrid erfolgt in der auf Seite 166 für 11→12 beschriebenen Weise. Der verbleibende Rückstand kristallisiert und wird aus Ether/Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute 470 mg (99%) (Lit.⁶⁰) 100%)

Schmp. 60-62°C (Lit.⁶⁰) 86-88°C)

¹H-NMR (CDCl₃): Beschreibung Seite 148, Abb.44 Seite 149

Salzbildung mit HCl:

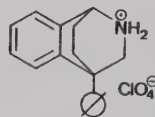
Aus etherischer Lösung wird mit ges. etherischer Chlorwasserstofflösung ein kristallines Salz gefällt, abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Schmp. 235-238°C unter Zersetzung (Lit.⁶⁰) 272-275°C unt. Zersetzung)

Elementaranalyse C₁₈H₂₀N·Cl (285,81)

Ber. C 75,64 H 7,05 Gef. C 75,40 H 7,12

■ Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung
von 54 zu 4-Phenyl-5,6-benzo-2-azoniabicyclo[2.2.2]octen-perchlorat
(55·HClO₄)



Etwa 400 mg (1,6 mmol) des Amins 54 werden auf die für 12 beschriebene Weise (s. Seite 167) mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert. Die Protonierung mit 35proz. ethanolischer Perchlorsäure liefert ein kristallines Produkt.

Ausbeute: 270 mg (50%) Schmp. 215-230°C

Elementaranalyse C₁₇H₁₈N·ClO₄ (335,78)

Ber. C 60,81 H 5,40 N 4,17 Cl 10,56

Gef. C 61,10 H 5,65 N 4,31 Cl 10,31

¹H-NMR (DMSO-d₆/CDCl₃): Beschreibung Seite 150

Autorenregister

- ADAMS, R. 35, 57
 AGER, J. H. 7
 AHMED, F. R. 11
 ALDER, K. 27
 ALKALAY, D. 14, 19, 24, 28,
 45, 131, 134
 ALPERMANN, H. 5
 ALT, G. H. 70
 ALTENSCHMIDT, W. 116
 ANDEREGG, G. 114
 ANDREATTA, R. H. 91
 ARCHER, S. 7
 BACHMANN, W. E. 35
 BALDWIN, J. E. 31
 BARFIELD, M. 150
 BARR, P. A. 46
 BARRETT, J. H. 31
 BASH, H. 126
 BAUER, L. 20, 31
 BECKET, A. H. 11
 BECKET, C. W. 135
 BELL, C. L. 20, 31
 BELLEAU, B. 11
 BERNSTEIN, M. D. 49
 BLATT, A. H. 57
 BLOCK, F. B. 14
 BOAZ, H. 143
 BOCHOW, H. 26
 BOCKMUEHL, M. 5
 BOHLMANN, F. 109
 BORCH, R. F. 49
 BORNE, R. F. 20
 BOURNE, E. J. 39
 BOVEY, F. A. 126
 BOYD, R. N. 140
 BRADE, H. 108
 BRADER, J. 143
 BRADSHER, C. K. 21, 31, 95,
 96, 97, 98, 99, 100, 136, 137
 BRAHAM, J. N. 147
 BRANNOCK, K. C. 70, 71
 BROSSI, A. 17
 BROWN, H. C. 91
 BRYCE-SMITH, D. 78
 BURPITT, R. D. 70, 71
 CAMPBELL, J. R. 84
 CAPLE, G. 33, 37
 CARLSON, G. L. B. 97
 CASY, A. F. 11
 CHAKRABARTI, B. 150
 CHANG, W. K. 14, 21, 22, 23
 CHIAVARELLI, S. 143
 CHOUDHURY, D. 114
 CHRIST, D. R. 57
 CLARKE, F. H. 14
 CLARKE, R. L. 11
 COCHRAN, T. G. 5
 CONWAY, T. 11
 COOK, A. G. 70, 114
 COPE, A. C. 57
 CORRODI, H. 91
 COX, B. M. 11
 CRONHEIM, G. 18
 CURTIN, D. Y. 57
 D' JAKONOV, I. A. 23
 DAUBEN, W. G. 135
 DAUM, S. J. 11
 DAY, F. H. 95, 100, 136, 137
 DECHOW, H. J. 28, 58, 110,
 121, 125, 132, 141
 DEMJANOV, N. D. 27
 DENAYER, R. 21
 DIETRICH, F. 139
 DILLMANN, R. 28, 109, 117,
 119
 DIXON, D. B. 65
 DOERING, W. V. E. 22, 23
 DOMAREVA-MANDEL' STAM, T. V.
 23
 DONY, J. G. H. 5
 DOUVAN, I. 21
 DUDEK, V. 123
 DURST, H. D. 49
 EDDY, N. B. 7
 EGENBURG, I. Z. 23
 EHRHARDT, G. 5
 EISLEB, O. 5
 ELIEL, E. L. 135
 FIESER, L. F. 35
 FOGLIA, T. A. 46
 FORTH, W. 5
 FRANKENFELD, J. W. 35
 FRAUENDORFER, E. 41
 FREEMAN, N. K. 135
 FRY, E. M. 7
 FUJIMURA, H. 17
 FULLERTON, S. E. 7
 FULMER, R. W. 77, 114
 FUTSUKAICHI, O. 16
 GADAMER, J. 114, 115
 GALINOVSKY, F. 109
 GAMBINO, A. J. 11
 GARIANO, P. 46
 GASH, V. W. 77, 114
 GAUNT, R. 19
 GAYLORD, N. G. 110

- GERBERSHAGEN, H.U. 18
 GISOLDI, E. 19
 GIURGEA, C.E. 21
 GLOGGER, I. 108
 GOLDSTEIN, M.J. 22, 23
 GOTO, K. 2
 GREWE, R. 5
 GRIESINGER, A. 68
 GROSSMANN, O. 110
 GRUNDY, J. 46
 GRUNEWALD, G.L. 32
 GUENTHER, H. 108, 146, 150
 GULLAND, J.M. 4, 5
 GUTSCHE, C.D. 57
 HALL jr., H.K. 126
 HARDEGGER, E. 91
 HARDY, A.D. 11
 HARRIS, L.S. 7
 HARRISON, A.M. 16
 HAUCK jr., F.P. 114
 HAY, A.S. 77, 114
 HENECKA, H. 35
 HENSCHLER, D. 5
 HERKNER, J. 19
 HERZ, W. 33, 37
 HIIRAGI, M. 10
 HINMAN, R.L. 70
 HOFFMANN, F.W. 127
 HOLMES, H.L. 2
 HOMER, R.B. 106
 HORI, M. 17
 HOWIE, N. 19
 HOYER, J. 110, 117, 121, 124
 HUBERT, A.J. 147
 HUISGEN, R. 106, 108, 121
 HUSSEY, A.S. 35
 IITAKA, Y. 11
 INOUE, H. 13, 14
 ITAI, A. 11
 IZZO, P.T. 31
 JACKMAN, L.M. 150
 JACOBSON, A.E. 13, 14, 16
 JAMES, B.G. 46
 JANN, K. 57, 58
 JANSSEN, P.A.J. 5
 JOHNSON, C.D. 106
 JOHNSON, J.R. 35
 JUCKER, E. 5, 7
 JURNA, I. 5
 KAKEHI, A. 31
 KAMETANI, T. 3, 10
 KANEMATSU, K. 14, 31
 KATO, T. 17
 KEHLEN, H. 123
 KEHLEN, M. 123
 KENDE, A.S. 31
 KENNEY, J. 21
 KIGASAWA, K. 10
 KIGITA, H. 16
 KITAHONOKI, K. 23, 32
 KLEE, W.A. 13
 KNABE, J. 114, 115, 116, 150
 KOEGL, F. 91
 KOENIGSTEIN, M. 109
 KOIZUMI, M. 3
 KOMETANI, T. 11, 14, 16
 KORAN, J. 123
 KORTE, F. 42
 KRIEGER, K. 27
 KRISHNAMURTHY, S. 91
 KROBOTH, T.R. 32
 KROMBOLZ, G. 26, 118, 119, 134, 141, 147
 KUBOTA, T. 34, 35
 KUHLA, D.E. 31
 KUROBE, A. 16
 LANCASTER, J.E. 31
 LANE, C.F. 49
 LANG, B. 90
 LASKA, E. 18
 LAW, S. 20
 LEGERLOTZ, H. 114
 LEHMANN, K. 42
 LEICHTER, L.M. 31
 LEONARD, N.J. 28, 56, 57, 58, 59, 65, 77, 114, 115, 117, 143
 LEUTNER, V. 3
 LINDERT, A. 35
 LONG, R.F. 109
 LUKES, R. 110, 123
 MAKISAKA, K. 10
 MANSKE, R.H.F. 1, 2, 3
 MARGERISON, R.B. 19
 MASHIMA, M. 127
 MASUDA, T. 17
 MATISKELLA, J.D. 17
 MATSCHINER, H. 123
 MATSUURA, T. 34, 35
 MAY, E.L. 5, 7, 13, 14
 MAZZOCCHI, P.H. 16
 MELLET, L.B. 5
 MICHNE, W.F. 7
 MIDDLETON, W.J. 114
 MILDENBERGER, H. 77
 MILLER, L.A. 114

- MITSUHASHI, K. 14, 16
 MOEHRLE, H. 116
 MOKOTOFF, M. 16
 MONDON, A. 5
 MONTZKA, T. A. 17
 MORRISON, A. L. 109
 MORRISON, R. T. 140
 MORROW, D. F. 114
 MRUK, N. J. 20, 31
 MUELLER, B. 109
 MUELLER, E. 35
 MUELLER, H. J. 109
 MUKAIYAMA, T. 109
 MURAKI, M. 109
 MURPHY, J. C. 20
 MURPHY, J. G. 7
 MUSKER, W. K. 114
 MCGREW, F. G. 57
 McPHAIL, A. T. 100
 NAIR, V. 91
 NEWMAN, M. S. 35, 135
 NIEMANN, C. 57
 NIEMEGEREERS, C. J. E. 5
 NIU, C. I. 91
 NOELS, A. F. 147
 NOZAWA, T. 16
 OBERMILLER, J. C. 117
 OGATA, N. 127
 OH-ISHI, T. 14
 OKI, M. 143
 ONG, H. H. 13
 OOSTERHOUT, H. van 147
 OPHEIM, K. E. 11
 OPITZ, G. 68, 77
 PALMER, D. C. 8
 PAQUETTE, L. A. 31
 PATTENDEN, G. 46
 PAUKSTELIS, J. V. 58
 PECHERER, B. 17
 PFEFFER, P. E. 46
 PITZER, K. S. 135
 POHL, J. 5
 POMORIN, D. 26, 114
 PORTER, N. A. 95, 97
 POUCHERT, C. J. 84
 PRACEJUS, H. 123
 RABER, D. J. 46
 RATHKE, M. W. 35
 REED, L. J. 91
 RENZI, A. A. 19
 RICE, K. C. 13
 RIECHE, A. 139
 RIETHMUELLER, W. 28, 58, 59,
 68, 88, 132
 ROBERTSON, A. V. 91
 ROBIN, M. B. 126
 ROBINSON, R. 4, 5
 RODRIGO, R. 3
 ROGERS, M. E. 5, 13
 ROHRER, H. 116
 RUFER, C. 8
 RUMMEL, W. 5
 RUPPERT, J. F. 35
 RUSCHIG, H. 5
 SANTAVY, Y. 1
 SASAKI, T. 31
 SAUER, J. 95
 SAUERBIER, R. 9, 10
 SAWA, Y. 17
 SCHAUMANN, O. 5
 SCHMELZ, I. 46
 SCHMIECHEN, R. 8
 SCHMITT, K. 5
 SCHMITZ, E. 139
 SCHNEIDER, W. 24, 26, 28, 42,
 58, 109, 110, 130
 SCHROEDER, E. 8
 SCHUHMANN, D. 109
 SCHWARZENBACH, P. G. 114
 SEDLAKOVA, O. 123
 SERTUERNER, F. W. 1
 SHEININ, E. B. 20
 SHIOTANI, S. 11, 14, 16
 SHRINER, R. L. 35
 SILBERT, L. S. 46
 SIMMONS, T. C. 127
 SIMPSON, W. R. J. 91
 SMITH, R. A. 31
 SNYDER, H. R. 35
 SPECKAMP, W. N. 147
 STAHL, B. C. 16
 STEINHARD, C. K. 58
 STERNHELL, S. 150
 STRAUSS, M. J. 8
 SUNBURY, R. C. 17
 SUNSHINE, A. 18
 TABER, R. I. 14
 TAFEL, J. 114
 TAKAHASHI, H. 23
 TAKANO, Y. 23, 32
 TAKEDA, M. 5, 13, 14, 16
 TEYSSIE, P. 147
 THOMAS, P. D. 114
 THON, D. 110, 133, 134, 141
 TIECKELMANN, H. 20, 31
 TSE-LOK HO 77
 TURNER, E. E. 78

UTZ, H.M. 109, 125, 132, 141,
147
VOGL, O. 109
WAGNER, A. 109
WALKER, G.N. 14, 19, 24, 28,
45, 131, 134
WALLIS, T.G. 95, 97, 100
WALTER, L.A. 14, 21, 22, 23
WALTERS, D.E. 32
WALZ, H. 108
WALZ, M. 110, 124
WEISER, R. 109
WEISS, H. 27
WERNER, J.J. 35
WESTERMANN, I.J. 95, 97
WEYGAND, P. 41
WHITE, J.D. 35
WIEST, H. 95
WIGFIELD, D.C. 91
WILDMAN, W.C. 2
WINTERFELD, E. 109
WIRTH, P.W. 20
WONG, P. 100
WOODS, L.A. 5
WRIGHT, G.E. 20, 31
YOUNG, J.A. 127
ZABICKY, J. 106, 126
ZBINDEN, R. 126
ZYMALKOWSKY, F. 42

Lebenslauf

- 11.4.1950 Geburt in Freiburg als Sohn des Graphikers
Hans E.F. Quast und der Lehrerin Elsa Quast.
- 1956 - 1960 Besuch der Karlschule (Volksschule), Freiburg.
- 1960 - 1968 Besuch des altsprachlichen Friedrich-Gymna-
siums in Freiburg.
- 29.5.1968 Abitur am Friedrich-Gymnasium, Freiburg.
- 1968 - 1970 Apothekerpraktikum in der Herdern-Apotheke
in Freiburg.
- 28.9.1970 Pharmazeutische Vorprüfung beim Regierungs-
präsidium Freiburg.
- 1971 - 1974 Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-
Universität, Freiburg.
- 25.4.1974 Pharmazeutische Prüfung an der Albert-Lud-
wigs-Universität, Freiburg.
- Mai 1974 - Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft
Okt.1976 am Pharmazeutischen Institut der Universi-
tät Freiburg.
- 18.11.1976 Approbation als Apotheker.
- Nov.1976 - Tätigkeit als wissenschaftlicher Angestell-
heute ter am Pharmazeutischen Institut der Univer-
sität Freiburg.
- Die vorliegende Dissertation wurde im Mai
1974 unter Anleitung von Prof. Dr.Woldemar
Schneider am Pharmazeutischen Institut der
Universität Freiburg begonnen.
- 6.6.1974 Heirat mit Helga Grether.
- 19.1.1979 Geburt des Sohnes Johannes.

